



СРПСКИ АРХИВ

ЗА ЦЕЛОКУПНО ЛЕКАРСТВО

ЧАСОПИС СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА ОСНОВАН 1872. ГОДИНЕ

ГОДИШТЕ 134.

ЈАНУАР-ФЕБРУАР 2006.

СВЕСКА 1-2

САДРЖАЈ

РАДОВИ

- Ивана Лепосавић, Љубица Лепосавић
АТРИБУЦИОНИ СТИЛ БОЛЕСНИКА СА СУМАНУТИМ
ПОРЕМЕЋАЈЕМ 7
- Милош Јовановић
МЕХАНИЧКЕ ПОВРЕДЕ ОКА: УЧЕСТАЛОСТ,
СТРУКТУРА И МОГУЋНОСТ ПРЕВЕНЦИЈЕ 11
- Војкан Лазић, Александар Тодоровић, Славољуб Живковић,
Жељко Мартиновић
КОМПЈУТЕРСКА АНАЛИЗА ОКЛУЗИЈЕ КОД ОСОБА
СА БРУКСИЗМОМ 22
- Душан Париповић, Амира Пецо-Антић
АУТОМАТСКО КОНТИНУИРАНО МЕРЕЊЕ КРВНОГ ПРИ-
ТИСКА КОД ЗДРАВЕ ДЕЦЕ ПРЕДШКОЛСКОГ УЗРАСТА. ... 30
- Марија Даковић-Бјелаковић, Слободан Влајковић, Раде
Чукурановић, Светлана Антић, Горан Бјелаковић, Дејан Митић
ПРОМЕНА ВЕЛИЧИНЕ ГЛОМЕРУЛА ТОКОМ РАЗВОЈА
БУБРЕГА ЉУДСКОГ ФЕТУСА 33
- Драгица Миленковић, Наташа Лалић
УТИЦАЈ КАМЕНА У УРИНСКОМ ТРАКТУ НА НИВО
НИСКОМОЛЕКУЛСКИХ ИНХИБИТОРА
КРИСТАЛИЗАЦИЈЕ У УРИНУ 40
- Нада Димковић, Тања Ђорђевић, Јован Поповић, Сениша
Димковић, Бисерка Тирменштајн-Јанковић, Миленко
Живановић, Светлана Жикић, Јасминка Бобановић-Хасковић
ХИПЕРКАЛЕМИЈА КОД БОЛЕСНИКА С ХИПЕРТЕНЗИЈОМ
КОЈИ СЕ ЛЕЧЕ ХЕМОДИЈАЛИЗОМ ТОКОМ ПРИМЕНЕ
ЕНАЛАПРИЛА И ФОЗИНОПРИЛА 44

- Зоран Вукашиновић, Душко Спасовски
КОМПЛИКАЦИЈЕ ТРИПЛЕ ОСТЕОТОМИЈЕ КАРЛИЦЕ И
НАЧИНИ ЊИХОВОГ ПРЕВАЗИЛАЖЕЊА 49
- Љиљана Шевић, Милош Максимовић, Небојша Ђуришић,
Милан Гајић, Јагода Јорга
ПОВЕЗАНОСТ СТАЊА УХРАЊЕНОСТИ СА ПОЈЕДИНИМ
ПОКАЗАТЕЉИМА ЗАПАЉЕЊСКОГ ПРОЦЕСА 54
- ПРИКАЗИ БОЛЕСНИКА**
Срђан Миловановић, Љубица Лепосавић, Јасмина Баришић,
Гордана Николић-Балкоски
ДНЕВНИК УСПЕШНОГ ЛЕЧЕЊА ПАТОЛОШКОГ
КОЦКАРА СЕРТРАЛИНОМ 60
- Радоје Чоловић, Никица Грубор, Владимир Радак,
Маријан Мицев, Наташа Чоловић
ЛИМФОЕПИТЕЛНА ЦИСТА ПАНКРЕАСА 64
- Борислав Стијеља, Љубиша Младеновић,
Предраг Алексић, Живко Солдатовић
УПОТРЕБА ДЕЛА ЖЕЛУЦА ЗА ФОРМИРАЊЕ
НОВЕ МОКРАЋНЕ БЕШИКЕ ПОСЛЕ ТОТАЛНЕ
ЦИСТЕКТОМИЈЕ 67
- ПРЕГЛЕДИ ИЗ ЛИТЕРАТУРЕ**
Владимир Јуришић
ОСОБИНЕ ЋЕЛИЈА „ПРИРОДНИХ УБИЦА” 71
- Зоран Вукашиновић, Душко Спасовски,
Горан Чобељић, Зорица Живковић
СЕПТИЧНИ АРТРИТИС КУКА КОД ДЕЦЕ:
МОГУЋНОСТИ ДИЈАГНОСТИКОВАЊА И ЛЕЧЕЊА 77

SERBIAN ARCHIVES OF MEDICINE • JOURNAL OF THE SERBIAN MEDICAL SOCIETY

Штампање Српског архива током 2006. године помогло је Министарство здравља Републике Србије
Београд, Србија



MONOPRIL[®]
Optimalni ACE inhibitor (fosinopril)

**NA PRVI POGLED
SVI SU ISTI,**

- **Primarna i sekundarna
prevencija ateroskleroze** PHYLLIS, PREVEND IT
- **Stabilizacija aterosklerotskih plakova** PHYLLIS
- **Efikasna kontrola krvnog pritiska UVEK 1 x DNEVNO**
- **Smanjenje mortaliteta i morbiditeta
kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom**
- **Zaštita i popravljajanje
bubrežne funkcije**

ALI ...



Proizvodi



Bristol-Myers Squibb

Ekskluzivni zastupnik



PharmaSwiss

Choose More Life

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
Арсен Ристић
Небојша Лалић

Чланови Уређивачког одбора

Бела Балинт	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	Радмила Петровић
Славица Жижић-Борјановић	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
Bernhard Maisch, Germany
Veselin Mitrović, Germany
Andreas Nidecker, Switzerland
Dan V. Poenaru, Romania
Vladan Starčević, Australia
Igor Švab, Slovenia
Peter H. Wiernik, USA

Лектор за српски језик
Исидора Илић

Лектор за енглески језик
Невена Симић

Секретар
Небојша Ђуришић



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@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 целокуино лекарство је часопис Српског лекарског друштва основан 1872. године, у којем се објављују радови чланова Српског лекарског друштва, претплатника 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, извештаје с конгреса и стручних састанака, стручне вести, приказе књига и дописе за рубрике Сећање, *In memoriam* и *Promemoria*, 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 дво-струким проредом, искључиво фонтом *Times New Roman* и величином слова 12 тачака (12 pt). Све маргине подесити на 25 mm, величину стране на формат А4, а текст куцати са левим поравнањем и увлачењем сваког пасуса за 10 mm, без дељења речи (хифенације). Не користити табулаторе и узастопне празне карактере (спејсове) ради поравнања текста, већ алатке за контролу поравнања на лежиру 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 рукописа који се предаје за штампу црвеном оловком подвуку речи (фразе, називи, скраћенице итд.) које ће остати у латиници (нпр. јединице мера, 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 углатим 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 индексирањем 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, адресу за контакт, 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 кратак садржај треба да има следећу структуру: увод, циљ рада, метод рада, резултати, закључак. Сваки од наведених сегмената писати као посебан пасус који почиње болдованом речи Увод, Циљ рада, Метод рада, Резултати, Закључак. Навести најважније резултате (нумеричке вредности) статистичке анализе и ниво значајности.

За приказе болесника кратак садржај треба да има следеће: увод, приказ болесника, закључак. Сваки од наведених сегмената писати као посебан пасус који почиње болдованом речи Увод, Приказ болесника, Закључак.

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.

За оригиналне радове апстракт на енглеском треба да има следећу структуру: *Introduction, Objective, Method, Results, Conclusion*. Сваки од наведених сегмената писати као посебан пасус који почиње болдованом речи.

За приказе болесника апстракт на енглеском треба да садржи следеће: *Introduction, Case outline, Conclusion*. Сваки од наведених сегмената писати као посебан пасус који почиње болдованом речи.

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 поднасловне: 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 облим 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. ^{99}Tc , IL-6 , O_2 , B_{12} , 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 апстракту на енглеском, затим табелама, на графиконима и другим прилозима, будући да се и у њима наводи и превод на енглеском језику, децималне бројеве писати са тачком (нпр. у тексту ће бити $12,5 \pm 3,8$, 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 ($^{\circ}\text{C}$), 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 Међународном 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 и преглед из литературе 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. 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 апстракта као референце, а апстракте 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 (Банкуверски 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, asoc. 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 још не обрађују биомедицинским часописима*. *Srp Arh Celok Lek 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,
- 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 лекарско исцелување*, 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 искључиво 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.

ЛИСТА ЗА ПРОВЕРУ

ОПШТА УПУТСТВА

- *Word*
- *latinica*
- *Times New Roman*
- 12 *pt*
- све маргине 2,5 *cm*
- страница A4
- лево поравнање
- увлачење пасуса 10 *mm*
- литература у тексту у заградама [...]

ПРВА СТРАНИЦА

- Наслов рада без скраћеница
- Пуна имена и презимена аутора
- Званичан назив установа
- Контакт-адреса, телефон, *e-mail*

ПОСЕБНА СТРАНИЦА

Кратак садржај (200-300 ре чи)

Оригиналан рад:

- Увод
- Циљ рада
- Метод рада
- Резултати
- Закључак
- Кључне речи (3-6)

Приказ болесника:

- Увод
- Приказ болесника
- Закључак
- Кључне речи (3-6)

Преглед из литературе, историје медицине:

- нема сегменте

ТЕКСТ РАДА

Оригиналан рад (до 5.000 речи):

- Увод
- Циљ рада
- Метод рада
- Резултати
- Дискусија
- Закључак
- (Захвалница)
- Литература (цитирана према Ванкуверском стилу)

Приказ болесника (до 2.000 речи):

- Увод
- Приказ болесника
- Дискусија
- (Захвалница)
- Литература (цитирана према Ванкуверском стилу)

Преглед из литературе (до 5.000 речи), историје медицине (до 3.000 речи):

- Увод
- Одговарајући поднаслови
- Закључак

- (Захвалница)
- Литература (цитирана према Ванкуверском стилу, пет аутоцитата)

ПОСЕБНА СТРАНИЦА

- Наслов рада на енглеском
- Пуна имена и презимена аутора
- Званичан назив установа на енглеском

ПОСЕБНА СТРАНИЦА

Abstract (200-300 words)

Original article:

- *Introduction*
- *Objective*
- *Method*
- *Results*
- *Conclusion*
- *Key words* (3-6)

Case report:

- *Introduction*
- *Case outline*
- *Conclusion*
- *Key words* (3-6)

Review article, History of medicine:

- нема сегменте

ПРИЛОЗИ

Табеле (*Word*):

- Табела 1. (српски)
- *Table 1. (English)*

Графикони (*Excel*, линк у *Word*):

- Графикон 1. (српски)
- *Graph 1. (English)*

Слике (оригинал, скенирано)

- Слика 1. (српски)
- *Figure 1 (English)*

Схеме (*CorelDraw* или *Adobe Illustrator*)

- Схема 1. (српски)
- *Scheme 1. (English)*

ОСТАЛО

- скраћенице у латиници подвући
- децимални бројеви у српском тексту са зарезом, у енглеском и прилозима са тачком
- јединице *SI*

СЛАЊЕ РАДА

- три идентична примерка одштампана
- *CD* или дискета
- изјаве са потписима свих аутора
- опис доприноса у раду свих аутора
- пропратно писмо
- потврде о плаћеној чланарини за СЛД и претплати на часопис за све ауторе за текућу годину

САДРЖАЈ

РАДОВИ

Ивана Лепосавић, Љубица Лепосавић АТРИБУЦИОНИ СТИЛ БОЛЕСНИКА СА СУМАНУТИМ ПОРЕМЕЋАЈЕМ	7
Милош Јовановић МЕХАНИЧКЕ ПОВРЕДЕ ОКА: УЧЕСТАЛОСТ, СТРУКТУРА И МОГУЋНОСТ ПРЕВЕНЦИЈЕ	11
Војкан Лазић, Александар Тодоровић, Славољуб Живковић, Жељко Мартиновић КОМПЈУТЕРСКА АНАЛИЗА ОКЛУЗИЈЕ КОД ОСОБА СА БРУКСИЗМОМ.	22
Душан Париповић, Амира Пецо-Антић АУТОМАТСКО КОНТИНУИРАНО МЕРЕЊЕ КРВНОГ ПРИТИСКА КОД ЗДРАВЕ ДЕЦЕ ПРЕДШКОЛСКОГ УЗРАСТА.	30
Марија Даковић-Бјелаковић, Слободан Влајковић, Раде Чукурановић, Светлана Антић, Горан Бјелаковић, Дејан Митић ПРОМЕНА ВЕЛИЧИНЕ ГЛОМЕРУЛА ТОКОМ РАЗВОЈА БУБРЕГА ЉУДСКОГ ФЕТУСА	33
Драгица Миленковић, Наташа Лалић УТИЦАЈ КАМЕНА У УРИНСКОМ ТРАКТУ НА НИВО НИСКОМОЛЕКУЛСКИХ ИНХИБИТОРА КРИСТАЛИЗАЦИЈЕ У УРИНУ	40
Нада Димковић, Тања Ђорђевић, Јован Поповић, Синиша Димковић, Бисерка Тирменштајн-Јанковић, Миленко Живановић, Светлана Жикић, Јасминка Бодановић-Хасковић ХИПЕРКАЛЕМИЈА КОД БОЛЕСНИКА С ХИПЕРТЕНЗИЈОМ КОЈИ СЕ ЛЕЧЕ ХЕМОДИЈАЛИЗОМ ТОКОМ ПРИМЕНЕ ЕНАЛАПРИЛА И ФОЗИНОПРИЛА.	44
Зоран Вукашиновић, Душко Спасовски КОМПЛИКАЦИЈЕ ТРИПЛЕ ОСТЕОТОМИЈЕ КАРЛИЦЕ И НАЧИНИ ЊИХОВОГ ПРЕВАЗИЛАЖЕЊА.	49
Љиљана Шевић, Милош Максимовић, Небојша Ђуришић, Милан Гајић, Јагода Јорга ПОВЕЗАНОСТ СТАЊА УХРАЊЕНОСТИ СА ПОЈЕДИНИМ ПОКАЗАТЕЉИМА ЗАПАЉЕЊСКОГ ПРОЦЕСА	54

ПРИКАЗИ БОЛЕСНИКА

Срђан Миловановић, Љубица Лепосавић, Јасмина Баришић, Гордана Николић-Балкоски ДНЕВНИК УСПЕШНОГ ЛЕЧЕЊА ПАТОЛОШКОГ КОЦКАРА СЕРТРАЛИНОМ	60
Радoje Чоловић, Никица Грубор, Владимир Радак, Маријан Мицев, Наташа Чоловић ЛИМФОЕПИТЕЛНА ЦИСТА ПАНКРЕАСА	64
Борислав Стијеља, Љубиша Младеновић, Предраг Алексић, Живко Солдатовић УПОТРЕБА ДЕЛА ЖЕЛУЦА ЗА ФОРМИРАЊЕ НОВЕ МОКРАЋНЕ БЕШИКЕ ПОСЛЕ ТОТАЛНЕ ЦИСТЕКТОМИЈЕ.	67

ПРЕГЛЕДИ ИЗ ЛИТЕРАТУРЕ

Владимир Јуришић ОСОБИНЕ ЂЕЛИЈА „ПРИРОДНИХ УБИЦА”	71
Зоран Вукашиновић, Душко Спасовски, Горан Чобелић, Зорица Живковић СЕПТИЧНИ АРТРИТИС КУКА КОД ДЕЦЕ: МОГУЋНОСТИ ДИЈАГНОСТИКОВАЊА И ЛЕЧЕЊА	77

CONTENTS

ARTICLES

Ivana Leposavić, Ljubica Leposavić ATTRIBUTION STYLE OF PATIENTS WITH DELUSION DISORDER	10
Miloš Jovanović MECHANICAL INJURIES OF THE EYEBALL: FREQUENCY, STRUCTURE, AND POSSIBILITY OF THE PREVENTION	21
Vojkan Lazić, Aleksandar Todorović, Slavoljub Živković, Željko Martinović COMPUTERIZED OCCLUSAL ANALYSIS IN BRUXISM	29
Dušan Paripović, Amira Peco-Antić AMBULATORY BLOOD PRESSURE VALUES IN HEALTHY CHILDREN	32
Marija Daković-Bjelaković, Slobodan Vlajković, Rade Čukuranović, Svetlana Antić, Goran Bjelaković, Dejan Mitić CHANGES OF THE GLOMERULAR SIZE DURING THE HUMAN FETAL KIDNEY DEVELOPMENT	39
Dragica Milenković, Nataša Lalić THE EFFECT OF URINARY TRACT CALCULOSIS TO LEVELS OF LOW MOLECULAR INHIBITORS OF CRYSTALLIZATION IN THE URINE	43
Nada Dimković, Tanja Djordjević, Jovan Popović, Siniša Dimković, Biserka Tirmeštajn-Janković, Milenko Živanović, Svetlana Žikić, Jasminka Bobanović-Hasković HYPERKALEMIA IN HYPERTENSIVE PATIENTS UNDERGOING REGULAR HEMODIALYSIS DURING ENALAPRIL AND FOSINOPRIL THERAPY	48
Zoran Vukašinović, Duško Spasovski TRIPLE PELVIC OSTEOTOMY – COMPLICATIONS AND HOW TO AVOID THEM	53
Ljiljana Šević, Miloš Maksimović, Nebojša Đurišić, Milan Gajić, Jagoda Jorga RELATIONSHIP BETWEEN NUTRITIONAL STATUS AND SOME INFLAMMATORY MARKERS	59

CASE REPORTS

Srđan Milovanović, Ljubica Leposavić, Jasmina Barišić, Gordana Nikolić-Balkoski RECORD OF SUCCESSFUL SERTRALINE TREATMENT OF A PATHOLOGICAL GAMBLER	63
Radoje Čolović, Nikica Grubor, Vladimir Radak, Marijan Micev, Nataša Čolović LYMPHOEPITHELIAL CYST OF THE PANCREAS	66
Borislav Stijelja, Ljubiša Mladenović, Predrag Aleksić, Živko Soldatović USE OF GASTRIC SEGMENT IN URINARY BLADDER REPLACEMENT AFTER TOTAL CYSTECTOMY	70

REVIEW ARTICLES

Vladimir Jurišić CHARACTERISTICS OF NATURAL KILLER CELL	76
Zoran Vukašinović, Duško Spasovski, Goran Čobeljić, Zorica Živković SEPTIC ARTHRITIS OF THE HIP IN INFANCY – DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC POSSIBILITIES	81

АТРИБУЦИОНИ СТИЛ БОЛЕСНИКА СА СУМАНУТИМ ПОРЕМЕЋАЈЕМ

Ивана ЛЕПОСАВИЋ¹, Љубица ЛЕПОСАВИЋ²

¹Институт за психијатрију, Клинички центар Србије, Београд;

²Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Досадашње студије које су се бавиле питањем атрибуционог стила болесника са суманутим поремећајем нису дошле до конзистентних закључака.

Циљ рада Циљ рада је био да се утврди типичан начин на који суманути болесници придају значење догађајима.

Метод рада У истраживање је укључено 30 болесника оба пола са суманутим поремећајем, старости од 30 година до 53 године, без тешких органских или хроничних соматских болести. Болесници су испитани применом Роршахове (*Rorschach*) технике, а анализа ових протокола је обезбедила утврђивање атрибуционог стила.

Резултати Просечна вредност *MMSE* скорa била је 28,43, а укупног *IQ* 103,86. Добијени протоколи су представљени табелама и процењивани помоћу обухватног система интерпретације, који је високо интерклинички поуздан и валидан. Резултати су показали да је атрибуциони стил ових болесника екстернализован и подразумева приписивање негативних догађаја акцијама друге особе.

Закључак Изражена самоцентричност и доживљај увећане личне вредности доминирају перцепцијом особа са суманутим поремећајем, а типичним приписивањем се смањује раскорак између стварног себе и идеала.

Кључне речи: атрибуциони стил; суманути поремећај; когнитивни стил

УВОД

Ирационалност болесника са суманутим поремећајем ограничена је на један домен, док је у осталом делу његовог живота и когнитивних активности способност резоновања непоремећена. Многе сумануте особе не изгледају ирационално изван дијапазона њихове суманутости и често смештају своје самообмане у рационални ланац закључивања. Ово запажање је потврђено резултатима експерименталних студија који показују да неке сумануте особе функционисању исто тако добро (или лоше) као и нормалне особе када се подвргну стандардним тестовима способности закључивања [1]. Наиме, сумануте особе, исто као и нормалне, тумаче опажајне феномене у светлости скупа дубљих уверења чија структура је производ социјално-културних утицаја и психолошких диспозиција појединца. Ова структура предиспонира људе да резонују на одређен начин, да одбаце или реинтерпретирају чињенице и дају предност одређеним хипотезама, тј. да имају атрибуциони стил.

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се утврде типичне одлике атрибуционог стила болесника са суманутим поремећајем.

МЕТОД РАДА

Истраживање је обухватило болеснике оба пола код којих нису дијагностиковане тешке органске или хроничне соматске болести, који су, због суманутог поремећаја, лечени у Институту за психијатрију Клиничког центра Србије у Београду и код којих је овај поремећај трајао највише три године. С обзи-

ром на то да су болесници у време испитивања били у фази клиничке ремисије, фармакотерапија је била сведена на најмању могућу меру (најмање седам дана пред испитивање), чиме је утицај лекова на постигнућа значајно ублажен. Интелектуални статус је процењен према постигнућима на тестовима ВИТИ (Векслеров индивидуални тест интелигенције) и *MMSE* (*Mini Mental Test*).

Анализа доминантног атрибуционог стила у групи са суманутим поремећајем (СП) је изведена у склопу Роршаховог (*Rorschach*) протокола. Роршахова техника је најпознатији пројективни тест [2]. Аутор је изабрао десет мрља од мастила између скоро 1.000. Испитанику се показују карте са мрљама, једна по једна. Код сваке карте се од испитаника тражи да каже како му изгледа свака мрља, на шта га подсећа и шта би она могла да буде. У другој фази испитивања болесник наводи који је део и квалитет мрље користио за одговор. Добијени подаци су представљени табелама и процењивани „Обухватним системом интерпретације” Џона Екснера (*John Exner*) [3, 4]. Овај систем није заснован ни на једном теоријском приступу, али је психометријски проверен, а одликују га висока интерклиничка поузданост и валидност.

РЕЗУЛТАТИ

Испитивану групу је чинило 30 болесника (18 мушкараца), просечне старости од 41,70 година, с распоном од 30 година до 53 године. Образовни ниво је био у распону од 11 година до 21 године (просечно, 13,46 година). Просечна вредност *MMSE* скорa је била 28,43, а *IQ* 103,86, што указује на интелектуално функционисање групе са СП у оквиру солидног просека. Болест је трајала од шест месеци до три године

(у просеку 1,87 година), док је хоспитализација било од једне до две (у просеку 1,04).

Ради утврђивања специфичног система атрибутација кроз шири оквир когнитивног стила, коришћени су само они показатељи „Обухватног система интерпретације” који су најиндикативнији за ову анализу. У табели 1 је представљен тзв. *coping* стил, под којим се подразумева начин на који се особа суочава с проблемом, као и следећи кластери: процесирање, медијација, идеација и самоперцепција. Процесирање је ментални поступак уношења информација. Медијација је процес преводјења унесених информација, говори о тачности којом се опажају спољашњи објекти. Идеација је облик менталне концептуализације информација које су пре тога унесене и преведене. Самоперцепција се схвата као представа о себи и самоцентрираност. Табела 2 приказује статистичке значајности разлика свих оних параметара који се изражавају у облику пропорција.

Тзв. *coping* стил (Табела 1, Табела 2): иако је мера економисања способностима адекватна, јављају се сметње у пребацивању пажње које могу да доведу до смањене ефикасности у активностима процесирања. Амбитентни стил упућује на неконзистентност у том смислу што улога емоција варира у процесу доношења одлука. Амбитентни су мање ефикасни, док на тешкоће у прилагођавању значајно утиче неповерљивост, интерпретативност, до нивоа суманутости у екстремном облику.

Процесирање (Табела 1, Табела 2): уложени напор у организацију поља дражи је и већи од очекиваног. Иако је ова одлика понекад мање ефикасна, она обично осигурава да сви стимулусни знаци буду укључени у инпут. Међутим, бележи се и нетипичност скенирања јер се минимизира укљученост у било шта што је неодређено услед резервисаности и неповерљивости. Квалитет процесирања се повремено значајно смањује на мање зрели и несофистицирани ниво, посебно у сложеним ситуацијама. Ниво аспирација је изнад актуелних функционалних капацитета, тако да је већа вероватноћа да неће постићи циљеве у свакодневном понашању.

Медијација (Табела 1): испитаници су у стању да формирају очекиване и прихватљиве одговоре уколико

ТАБЕЛА 2. Студентов *t*-тест пропорција за независне узорке на *Rch*.
TABLE 2. Student *t*-test proportion for independent samples on *Rch*.

Параметри Parameters	Пропорције Proportion	Р
SumM:WSumC	SumM+2<WSumC	0.06
	SumM≈WSumC	0.86
	SumM+2<WSumC	0.06
	SumM>WSumC+2	0.06
	SumM≈WSumC	0.86
W:M	W>2:1	0.50
	W<2:1	0.50
W:D:Dd	1:1,3-1,6, Dd<4	0.00
	W≥8, Dd≤3	0.16
	1:1,3-1,6, Dd<4	0.00
	W>8, Dd>3	0.66
	W≥8, Dd≤3	0.16
	W>8, Dd>3	0.66
a:p	Sum(a+p)≥4	0.80
	Sum(a+p)<4	0.20

лико су околности очигледне. Међутим, медијација значајно слаби у ситуацијама где сигнал за одговор, тј. за одговарајуће понашање, није очигледан. Медијациона дисфункција није трајна, него је последица специфичних проблема процесирања. С друге стране, медијационе одлуке одступају од социјалних захтева и очекивања више него код других људи.

Идеација (Табела 1, Табела 2): мишљење испитаника је чврсто фиксирано и нефлексибилно. Више него други, они користе интелектуализацију како би порекли афективна искуства, тако да у екстремним случајевима долази до поремећаја мишљења по суманутом типу. Присутне су епизоде идеационог дисконтинуитета и погрешне концептуализације, чиме се увећава вероватноћа грешки у доношењу одлука. Проблеми који ометају идеациону контролу тичу се лабилности у ситуацијама када осећања преплављују мишљење и изазивају одвајање од реалности. Бележи се и тенденција да се неповезани стимулуси неогдговарајуће интегришу у један „гештalt” услед немогућности да се неусклађени елементи одбаце или адекватније интерпретирају.

ТАБЕЛА 1. Сумирање параметара на Роршаховим протоколима (средња вредност).

TABLE 1. Summing of parameters on Rorschach protocols (mean value).

Coping стил Coping style	Процесирање Processing	Медијација Mediation	Идеација Ideation	Самоперцепција Self-perception
λ=0.87	Zf=14.03	P=6.32	a:p=6.89:2.12	3r+(2)/R=0.57
SumM:WSumC=4.7:5.9	Zd=+3.25	X+% =0.57	2AB+(Art+Ay)=4.56	Fr+rF=0.52
HVI=4.43	W:D:Dd=10.5:5.7:4.3	XA% =0.68	M=0.17	FD=1.34
PSV=1.32	W:M=10.5:4.7	X-% =0.17	Sum6=6.17	
	DQ+=6.42	WDA% =0.84	Wsum6=12.73	
DQv=2.03	Xu% =0.27	M none=0.92	INCOM=3.64	

λ – мера економисања способностима; SumM:WSumC – основни *coping* стил; HVI – индекс хипервигилности; PSV – персеверативност; Zf, Zd – организациона активност; W:D:Dd – индекс економичности; W:M – индекс аспирација; DQv, DQ+ – квалитет развоја; P – популарни одговори; Xu%, X+%, XA%, X-%, WDA% – квалитет форме; a:p – флексибилност идеације; M none, M- – људски покрет минус квалитет форме или лишена форме; Sum6, WSum6 – специјални скорови; INCOM – неподударна комбинација; 3r+(2)/R – индекс егоцентричности; Fr+rF – нарцизам; FD – интроспективност

λ – issues of resources management; SumM:WSumC – basic coping style; HVI – Hypervigilance Index; PSV – perseveration; Zf, Zd – organisation activity; W:D:Dd – Economy Index; W:M – Aspiration ratio; DQv, DQ+ – developmental quality; P – popular responses; Xu%, X+%, XA%, X-%, WDA% – form quality; a:p – ideation flexibility; M none, M- – human movement of minus form quality or without form; Sum6, WSum6 – special scores; INCOM – incongruous combinations; 3r+(2)/R – Egocentricity Index; Fr+rF – narcissism; FD – introspection

Самоперцепција (Табела 1, Табела 2): самоцентрираност је повећана, већа је фокусираност на себе него на друге. Нарцисоидне црте доприносе пожељној процени себе у поређењу с другима. С друге стране, услед интроспективног потенцијала, болесници са СП су рутински укључени у самоинспекцију. У неким случајевима унутрашњи конфликти између високе вредности селфа и свесности о томе да она можда није валидна могу довести до суманутих испољавања, нарочито ако је околина посебно неподдржавајућа.

ДИСКУСИЈА

У склопу когнитивног стила, код групе болесника са СП анализиран је и специфичан начин придавања значења догађајима (атрибуциони стил). Закупљеност питањем личног простора, као и опрез и сумњичавост у интерперсоналним релацијама доводе до негативног става или неповерења према другима. Приписивањем негативних догађаја акцијама друге особе (екстернализацијом) смањује се раскорак између стварног себе и идеала. Концептуално мишљење болесника са СП је мање јасно и мање флексибилно него што је пожељно и провоцира нелогично мишљење. То, само по себи, није патолошко стање, већ представља димензију увећане опрезности која може бити црта личности, али у екстремном облику и психопатолошко стање у оквиру суманутог поремећаја. Вулнерабилни су на грешке у суђењу, мање профитирају из грешака при решавању проблема и зато им је потребно више времена да дођу до ефикасних решења. Спољашње акције и реакције се доживљавају као непредвидљиве и повећана је будност како би особа била сигурна да ће њено понашање бити одговарајуће и да неће бити понижена или манипулисана. Хипервигилне особе нису флексибилне у свом ставу гарда и улажу велику енергију у његово одржавање, те настоје да минимизирају укљученост у било шта што је неодређено [4]. Уколико околности учине да се хипервигилност појача, може да достигне сумануте одлике. Изражена самоцентрираност и доживљај увећане личне вредности доминирају перцепцијом света индивидуе. Изражена тенденција да се властита вредност високо процењује ће вероватно довести до проблема у прилагођавању и психопатологији уколико особа не успе да реализује своје високе мотиве за статусом.

Атрибуциони стил је тенденција да се доживљаји објасне деловањем саме те особе (интернализовано) или сила и узрока, особа или окружења, који су изван ње (екстернализовано). Очигледно је да та дихотомија није апсолутна, јер је разумно да неко ко брине о томе да заштити своје самопоштовање усваја интернализујућа објашњења за позитивне догађаје и ектернализујућа за негативне догађаје. Наши резултати упућују на висок ниво процене властите вредности код болесника са СП. Иако веза између нивоа самопоштовања и атрибуционог стила није једнозначно утврђена, резултат који је потврђен у студијама јесте склоност ка екстернализацији код особа с идејама прогањања [5, 6]. Ако атрибуциони стил доприноси садржају суманутости, онда га мо-

жемо схватити као начин приписивања почетне вероватноће и предупредивања потраге за супротним доказима. Актуелна дилема која се односи на интерпретацију атрибуционог стила групе болесника са СП и која је недовољно размотрена јесте питање да ли су ненормалности приписивања код суманутих болесника видљиве само када покушавају да објасне своје сопствене доживљаје, а не доживљаје других особа. Наше истраживање не пружа релевантне податке који би обезбедили одговор на ову дилему, мада неке публикације [7] имплицирају да се ненормалне реакције приписивања код суманутих болесника покрећу само када примећују претњу усмерену на себе.

Фрит (*Frith*) и Коркоран (*Corcoran*) [8] су својом студијом подржали идеју да људи са суманутим идејама имају дефицит у способности да разумеју туђа ментална стања, који се не може приписати општој интелектуалној дисфункцији или оштећењу логичке меморије. Особе које имају развијену ову способност сматрају се поседницима „теорије ума” (ТоМ). Наше истраживање не подржава идеју да је способност закључивања о уверењима, ставовима и намерама других људи оштећена код суманутих болесника. Очувано интроспективно понашање у групи болесника са СП означава способност за самопосматрањем, која доводи до повећања свесности о себи. Боље разумевање себе посредно доводи и до бољег разумевања других људи. Ова неконзистентност података вероватно је последица чињенице да свака ТоМ тешкоћа која је повезана са суманутостима мора бити суптилна по природи и не може се лако демонстрирати нити описати експерименталним методима који су сада доступни. Исти аутори [8] даље тврде да људи стварају закључке о менталном стању позивајући се на аутобиографске успомене на своје сопствене менталне процесе у сличним околностима, користећи аналогно размишљање да би претпоставили сличне процесе код оних које посматрају. С овог аспекта, осиромашен ТоМ код суманутих болесника се може повезати са пристрасним враћањем догађаја из аутобиографског памћења. Наиме, Кани (*Kane*) и Бентал (*Bentall*) [9] су дијагностиковали оштећено аутобиографско памћење код болесника са суманутостима прогањања. Иако наше истраживање није било усмерено ка испитивању аутобиографског памћења, подаци до којих смо дошли клиничким интервјуом не подржавају ово гледиште. Могуће је да ове разлике произлазе из различитих приступа одабира болесника. Наше истраживање је обухватило субјекте са суманутим поремећајем без обзира на садржај суманутости, док су се наведена истраживања углавном бавила болесницима са суманутостима прогањања. Поред овога, пристрасно коришћење података из меморијских депоа не подржава и њихово осиромашење.

Питање стабилности атрибуционог стила остаје отворено и имплицира потребу за новим истраживањима која би, по свему судећи, требало да буду лонгитудинална. Иако концепт о стилу приписивања сугерише једну стабилну особину, постоје докази да атрибуциони судови варирају током времена и у зависности од околности. Већина ових доказа је са-

купљена у контексту студија о депресији [10, 11]. Ова истраживања сугеришу могућност да реакције приписивања могу бити високо лабилне код ових болесника, а, као што Кернис (*Kernis*) [12] показује, особе са високим али јако флукутирајућим самопоштовањем могу бити заробљене у интензивној борби да одрже позитивну самопредставу која често пропада. Анализа кластера код групе болесника са СП у нашем истраживању поткрепљује ову идеју. Наиме, унутрашњи конфликти код суманутих болесника између високог самопоштовања и свесности о томе да ова процена можда није валидна могу довести до суманутости.

ЗАКЉУЧАК

Атрибуциони стил болесника са суманутим поређењем је екстернализован и подразумева приписивање негативних догађаја акцијама друге особе. Изражена самоцентрираност и доживљај увећане личне вредности доминирају перцепцијом света индивиде, а типичним приписивањем се смањује раско-
рак између стварног себе и идеала.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kemp R, Chua S, McKenna P, David A. Reasoning and delusions. *British J Psychiat* 1997; 170:398-405.
2. Rorschach H. *Psychodiagnostics* Bern: Hans Huber; 1942.
3. Exner J. *The Rorschach: A Comprehensive System*, Vol. 2. Current Research and Advanced Interpretation. New York: Wiley; 1978.
4. Exner J. *A Rorschach Workbook for the Comprehensive System*. Asheville: Rorschach Workshops; 2001.
5. Fear C, Sharp H, Healey D. Probabilistic reasoning in obsessive compulsive and delusional disorders. *Psychol Med* 1996; 27:199-208.
6. Sharp H, Fear C, Healey D. Attributional style and delusions: An investigation based on delusional content. *Eur Psychiat* 1997; 20: 581-6.
7. Young H, Bentall R. Social reasoning in individuals with persecutory delusions: The effects of additional information on attributions for the behaviour of other. *Brit J Clin Psychol* 1997; 36:569-73.
8. Frith C, Corcoran R. Exploring „theory of mind” in people with schizophrenia. *Psychol Med* 1996; 26: 521-30.
9. Kaney S, Bentall R. Persecutory delusions and autobiographical memory. *Brit J Clin Psychol* 1999; 38:97-102.
10. Forgas J, Bower G, Moylan S. Praise or blame? Affective influences on attributions for achievement. *J Personality Social Psychol* 1990; 59:809-19.
11. Segal Z, Ingram R. Mood priming and construct activation in tests of cognitive vulnerability to unipolar depression. *Clin Psychol Rev* 1994; 14:663-95.
12. Kernis M. The role of stability and level of self-esteem in psychological functioning. In: Baumeister RF, editor. *Self-esteem: The puzzle of low self-regard*. New York: Plenum; 1993. p.167-82.

ATTRIBUTION STYLE OF PATIENTS WITH DELUSION DISORDER

Ivana LEPOSAVIĆ, Ljubica LEPOSAVIĆ

Institute of Psychiatry, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

INTRODUCTION Attribution style represents a tendency to explain events by our own actions, or actions of forces and causes, persons or surroundings, which are external.

OBJECTIVE The objective of our study was the analysis of specific way in which patients with delusion disorders ascribe meanings to events.

METHOD The test group included 30 patients with delusional disorder, of both sexes, aged between 30 and 53, without serious organic or somatic disorders. In order to determine the specific attribution system, through a wider frame of cognitive style, Rorschach's cognitive techniques was applied.

RESULTS An average value of MMSE score amounted to 28.43 and IQ - to 103.86. The data were evaluated by Comprehensive interpretation system of John Exner, and only those parameters were used that were the most indicative for this analysis. Patients with delusional disorder belonged to ambivalent experience type, which pointed to inconsistency because the role of emotions varied during the process of decision making. Processing quality was temporarily significantly reduced to less mature and unsophisticated level, especially in complex situations. Thinking was strongly fixed and inflexible. More than other people, they applied intellectualization in order to anni-

hilate affective experiences, leading thus to delusional thinking disorder in extreme cases. Sometimes, internal conflicts between high self value and awareness that it might not be valid, could lead to delusional expressions, if the environment was especially unsupportive.

CONCLUSION Attribution style of patients with DD is externalized and implies the ascribing of negative experiences to another person's action. Marked self-centering and experience of increased personal value dominate over the perception of the environment in these patients, while discrepancy between real self and an ideal is decreased by specific ascribing.

Key words: attribution style; delusional disorder; cognitive style

Ivana LEPOSAVIĆ
Institut za psihijatriju
Klinički centar Srbije
Pasterova 2, 11000 Beograd
Faks: 011 2645 543
E-mail: ivana@vracar.net

МЕХАНИЧКЕ ПОВРЕДЕ ОКА: УЧЕСТАЛОСТ, СТРУКТУРА И МОГУЋНОСТ ПРЕВЕНЦИЈЕ

Милош ЈОВАНОВИЋ

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

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод У раду су анализирани неки од фактора који су значајни за настанак механичких повреда очне јабучице.

Циљ рада Основни циљ ове анализе је превенција и смањење броја повреда ока.

Метод рада Анализиране су механичке повреде ока код болесника који су болнички лечени на Институту за очне болести Клиничког центра Србије у Београду у периоду од пет година. Болнички су лечени само болесници који су имали тешке повреде ока. Од параметара су анализирани: пол и старост болесника, њихово занимање, место становања, време када се повреда десила, и то по месецима, данима и сатима, место и начин где су се повреде десиле, као и оштрина вида на пријему. Анализирана је и врста повреде (контузиона или пенетрантна) са свим компликацијама. На крају је дато време када је извршена примарна хируршка обрада ране на оку ако је то било потребно.

Резултати У току пет година су, због механичке повреде ока, болнички лечена 1.642 болесника (1.381 особа мушког и 261 особа женског пола). Од свих повређених 861 болесник (52,4%) је био из града, а 781 болесник (47,6%) је живео на селу. Скоро подједнако је повређивано и десно и лево око, док су код 21 болесника (1,3%) била повређена оба ока истовремено. Повреде су се дешавале у свим старосним категоријама, али најчешће код одраслих радно активних особа старости 16-55 година (60,8%). Међу децом узраста до 15 година било је 19,4% повређених. Најчешће су се повређивали радници (39,8%), а затим ученици (17,5%). Дрво је било узрок повреде код 21,8% испитаника, оштри и шиљати предмети код 17,2% испитаника, чекић и метал код 14,2%, стакло код 11,6%, а други узроци код 35,2% повређених испитаника. Било је и врло ретких узрочника повреде ока, као што су рајф, ујед пса, кљун петла итд. Према месецима и данима, повреде су биле скоро подједнако распоређене, а према добу дана, чак 77,4% повреда се десило од 10 сати пре подне до 10 сати увече. Највише повреда (43,5%) се десило при обављању посла ван професионалног радног места, док је на послу задобијено 24,5% повреда. Највећи број болесника (32,9%) је при пријему имао оштрину вида Л+П+ (осећај светла са тачном пројекцијом), али је оштрина вида на пријему била од амауросе до 1,0. Забележено је 746 контузионих повреда (45,4%) и 870 пенетрантних (53,0%), док су остало биле повреде помоћних органа ока. Највећи број примарних обрада ране (67,1%) извршен је у току прва 24 часа од повреде.

Закључак Резултати ове студије су показали да се највише повређује радно активно становништво и ученици, да се мушкарци пет пута чешће повређују од жена, да су дрво, оштри предмети и стакло најчешћи узроци повреда, да је подједнак број контузионих и пенетрантних повреда и да је неопходна примарна обрада ране предузимана најчешће у прва 24 часа од повреде. Даљом анализом ових фактора може се закључити да су се многе повреде могле превенити, чиме би се спречили дуготрајно лечење и трошкови лечења, а оно што је најважније, могла се избећи трајна инвалидност због смањења способности вида или слепила на повређеном оку.

Кључне речи: механичке повреде ока; учесталост; структура; превенција

УВОД

Повреде очију представљају један од главних узрока за настанак слепила и слабовидости [1, 2]. Како се повреде чешће дешавају код младих особа, до изражаја долази трајни инвалидитет тих особа и умањеност њихове радне и опште животне способности. Код деце су повреде као узрок слабовидости и слепила на првом месту [3].

Повреде очију могу бити изазване различитим агенсима. У економски и индустријски слабо развијеним земљама, као и у руралним срединама повреде су најчешће изазване дрветом, граном или трном [4], док се у развијеним земљама повреде ока најчешће дешавају на радним местима, спортским теренима или приликом рекреације [5-7]. Деца се чешће повређују у кући или у игри, било тупим или оштрим предметом [8, 9].

И поред тога што данас располажемо моћним медикаментним средствима и што је микрохируршка техника стигла до неслушених граница, прогноза тешких повреда ока је најчешће неповољна [10, 11]. Повреде очију захтевају дуготрајну негу, што укључује болничко лечење, дуготрајно медикаментно лече-

ње, уз могућу операцију или више њих [12, 13]. То има велики социоекономски значај [11]. Зато се у великом броју радова, посебно у онима који се баве епидемиологијом повреда ока, главна пажња усмерава на предузимање мера превенције од повређивања [6, 14-17].

ЦИЉ РАДА

Задатак овог рада је био да се анализирају фактори који доводе до настајања механичких повреда ока. Основни циљ ове анализе је био да се пронађу и истакну могућности превенције и на тај начин умањи број повреда ока.

МЕТОД РАДА

Рад представља проспективну студију болесника који су лечени на Институту за очне болести Клиничког центра Србије у Београду током пет година (од 1. октобра 1999. до 30. септембра 2004. године) због механичке повреде ока. Болнички су лечени само боле-

сници са тешким повредама, те су анализирани тешке контузионе и пенетрантне повреде очне јабучице.

Анализирани су следећи фактори: пол и старост болесника, њихово занимање, место становања, место повређивања, начин повређивања, време када су повреде настале (према месецима, данима и добу дана), оштрина вида на пријему. Анализирана је и врста повреде (контузиона или пенетрантна) са свим компликацијама. Код контузионих повреда очне јабучице анализирани су повреде других структура у оку и руптура очне јабучице; код пенетрантних повреда анализирано је место пенетрације булбуса, па је наведено да ли у питању била рожњача или склера или су рожњача и склера повређене истовремено. Такође, наглашено је да ли је повреда била удружена са трауматском катарактом или није. Наведен је и број пенетрантних повреда услед страног тела, као и број болесника код којих се као последица повреде јавио ендокталмитис. На крају је анализирано време примарне операције код повреда код којих је хируршко лечење обављено.

РЕЗУЛТАТИ

Током периода надгледања од пет година болнички су, због механичке повреде ока, лечена 1.642 болесника, што значи да је у просеку свакога дана на болничко лечење примљен један болесник. Од свих испитаника била је 1.381 особа мушког пола (84,1%) и 261 особа женског пола (15,9%), чиме је однос повређених мушкараца и жена био 5,3:1. Повреде десног ока су дијагностиковане код 827 испитаника (50,4%), повреде левог код 794 (49,6%), а повреде оба ока код 21 испитаника (1,3%). Са села је био 781 болесник (47,6%), а из града 861 испитаник (52,4%). Болесници су били узраста од две године до старости од 87 година, са просечном старошћу од 35,3 године (Графикон 1).

Када је у питању занимање болесника, било је: 654 повређена радника (39,8%), 107 службеника (6,6%),

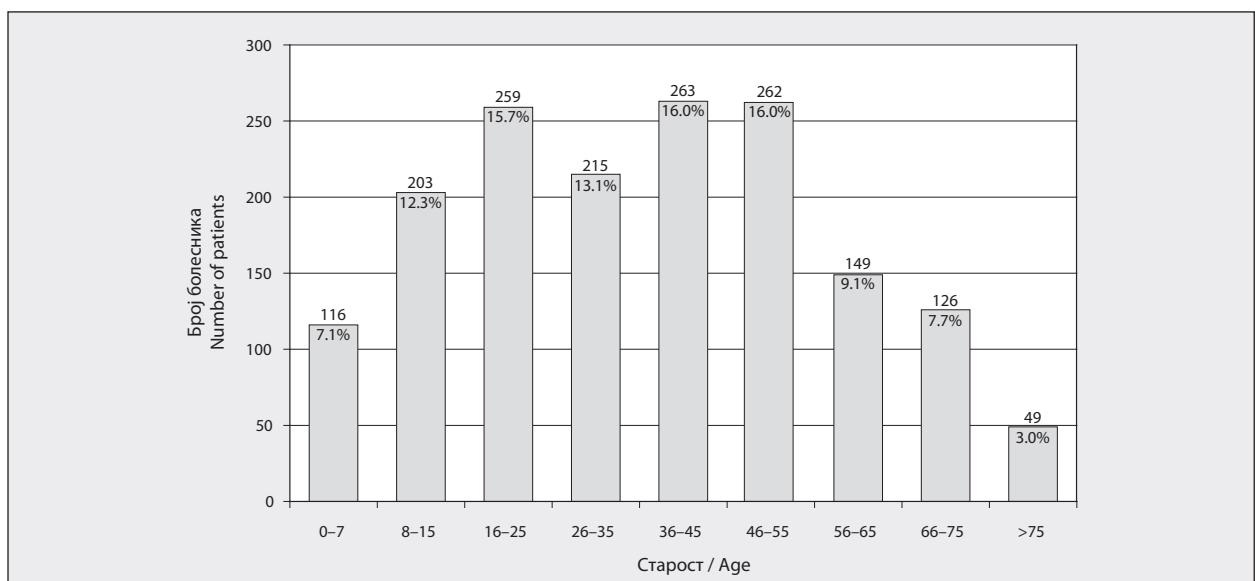
175 пензионера (10,7%), 129 пољопривредника (7,8%), 107 домаћица (6,6%), 114 деце предшколског узраста (6,9%), 288 ученика (17,5%), 40 студената (2,4%) и 28 незапослених испитаника (1,7%) (Графикон 2).

Узрок повређивања су били: дрво код 358 испитаника (21,8%), шиљати и оштри предмети код 283 (17,2%), чекић и метал код 233 (14,2%), стакло код 191 болесника (11,6%), пластични пиштољ код 71 испитаника (4,3%), лимени чеп од пивске или неке друге флаше код 76 (4,6%), туча код 92 (5,6%), пад код 93 (5,7%), експлозивне направе код 65 (4,0%), акумулатори код 24 (1,5%), лопта код 50 (3,0%), а пактрегери и ластиш код 42 испитаника (2,5%). Код остала 64 болесника (4,0%) повреде су настале на неки други, често бизаран, начин (Графикон 3).

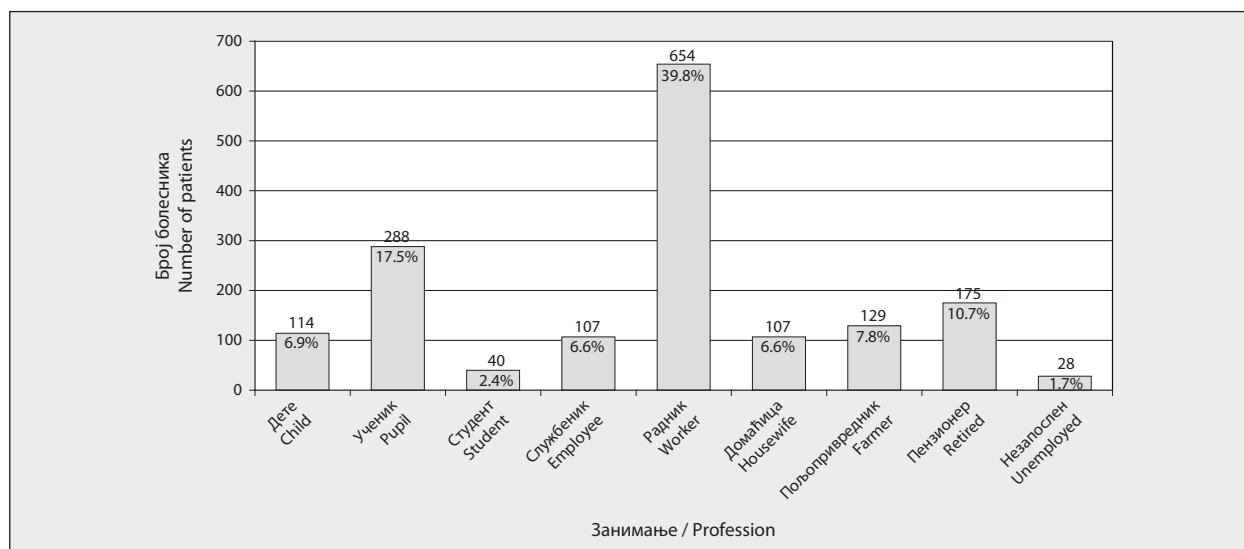
У сваком месецу се дешавао приближно исти број повреда – од 106 у јануару до 177 у марту (Графикон 4). Према данима у недељи, број повреда је такође био врло сличан – од 195 (11,9%) уторком до 270 (16,5%) суботом (Графикон 5). Када је реч о расподели повреда у току дана, период је подељен на по четири сата. У периоду од шест до 10 часова повреде је задобило 218 испитаника (13,3%), од 10 до 14 часова 434 (26,4%), од 14 до 18 часова 530 (32,3%), од 18 часова до 22 часа 308 (18,8%), од 22 до два часа ујутро 94 (5,7%), а од два часа до шест часова 58 испитаника (3,5%) (Графикон 6).

Повреде су се дешавале на различитим местима: на професионалном радном месту код 402 болесника (24,5%), при раду ван професионалног радног места код 714 (43,5%), у кући код 192 (11,7%), при рекреацији код 72 (4,4%), у игри код 84 детета (5,1%), у школи код 34 испитаника (2,1%), у саобраћајним удесима код 85 (5,1%) и у кафани код 59 болесника (3,6%) (Графикон 7).

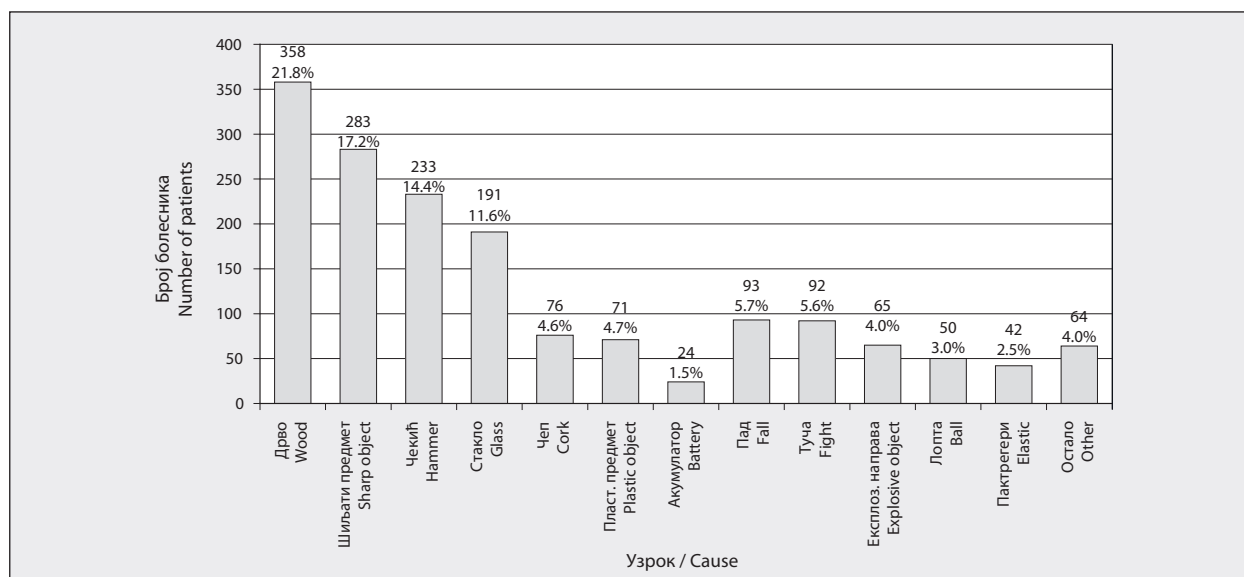
При пријему оштрина вида на повређеном оку била је: амауроа код 92 болесника (5,6%), осећај светла без тачне пројекције код 162 (9,9%), осећај светла са тачном пројекцијом (Л+П+) код 541 испитаника (32,9%), 1/60-0,1 код 246 (15,0%), 0,2-0,5 код 203



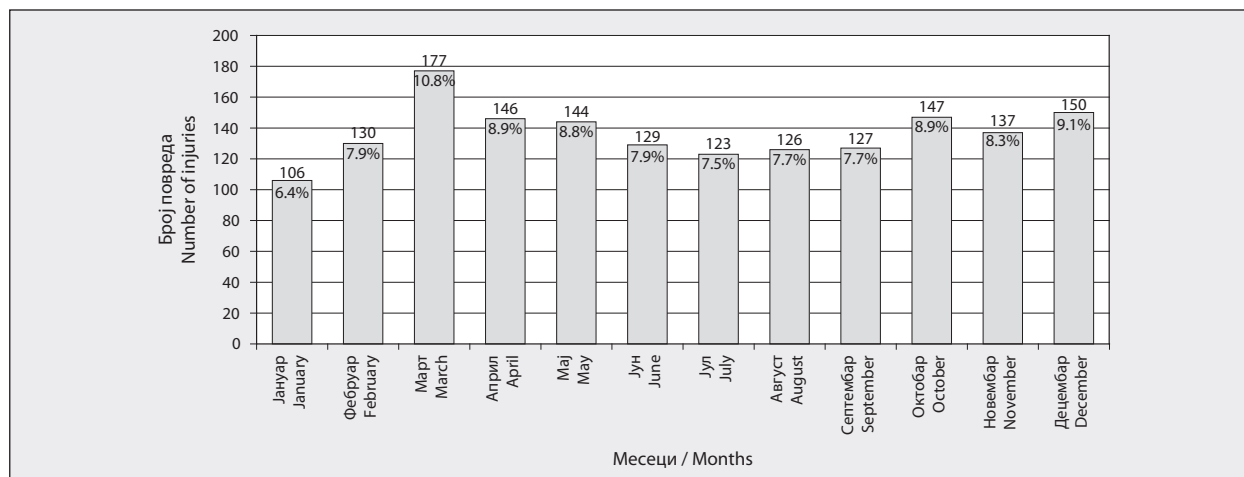
ГРАФИКОН 1. Расподела повређених болесника према старости.
GRAPH 1. Distribution of injured patients according to age.



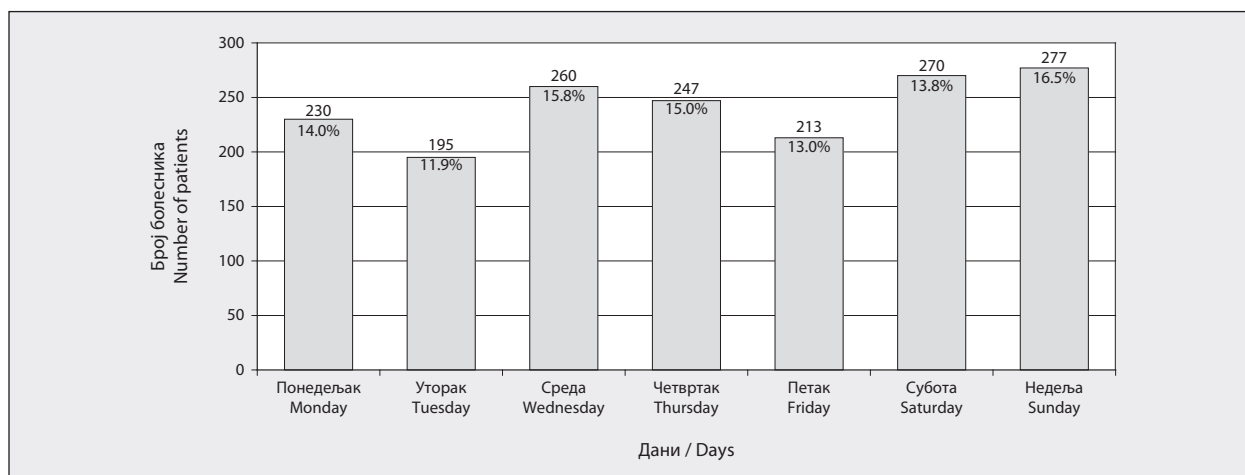
ГРАФИКОН 2. Расподела повређених болесника према занимању.
GRAPH 2. Distribution of injured patients according to occupation.



ГРАФИКОН 3. Расподела повређених болесника према узроку настанка повреде.
GRAPH 3. Distribution of injured patients according to cause of injury.

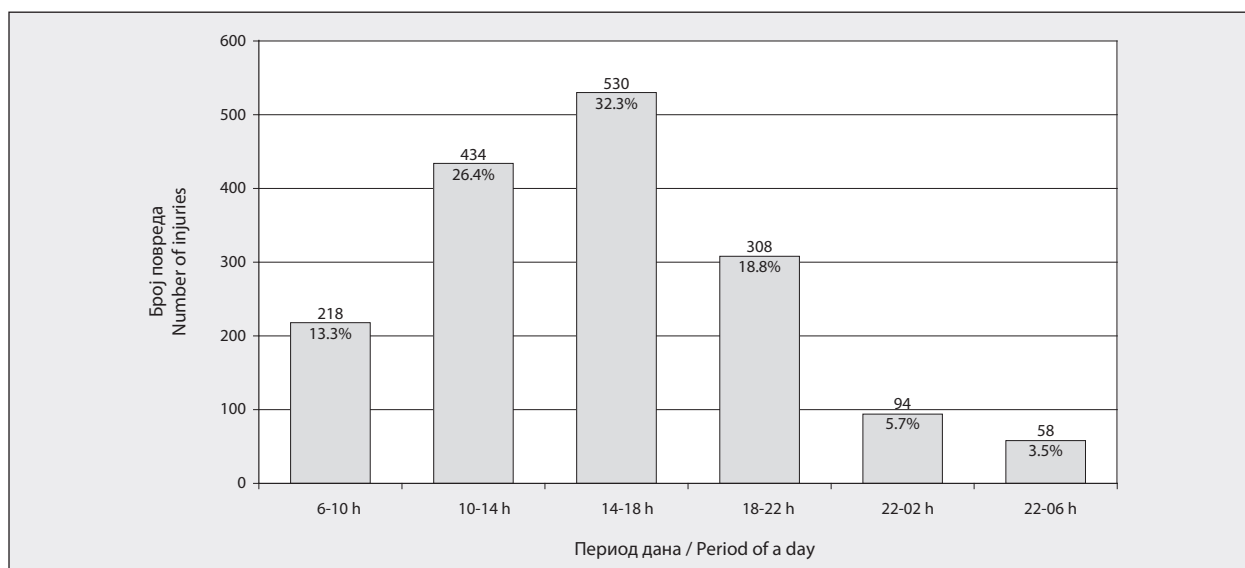


ГРАФИКОН 4. Број повреда по месецима.
GRAPH 4. Number of injuries by months.



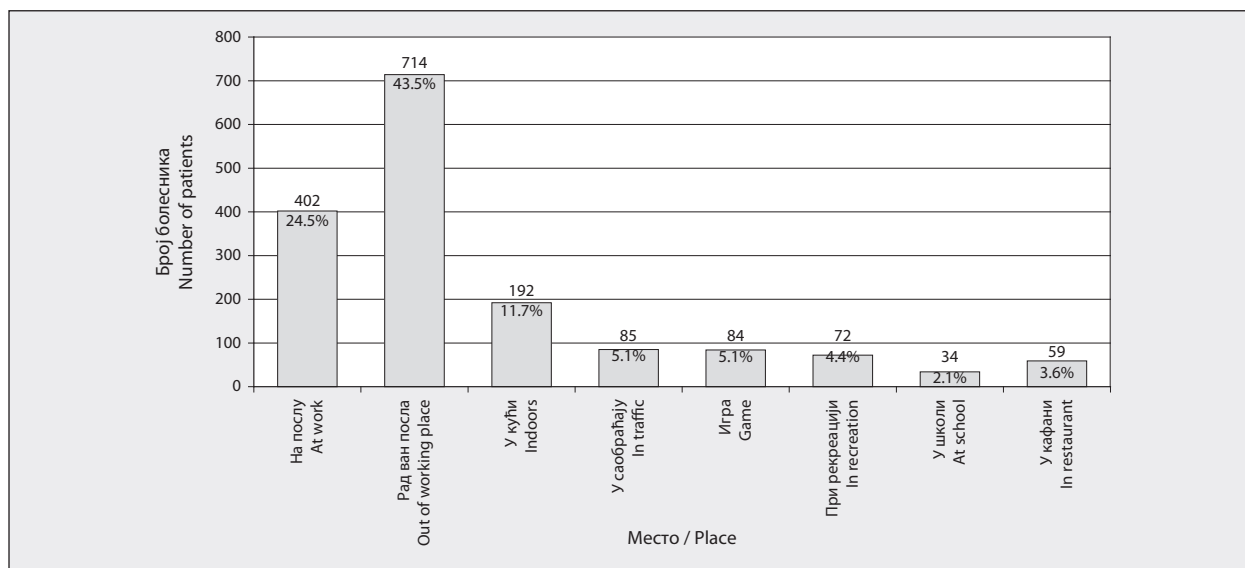
ГРАФИКОН 5. Број повреда по данима у недељи.

GRAPH 5. Number of injuries by days in a week.



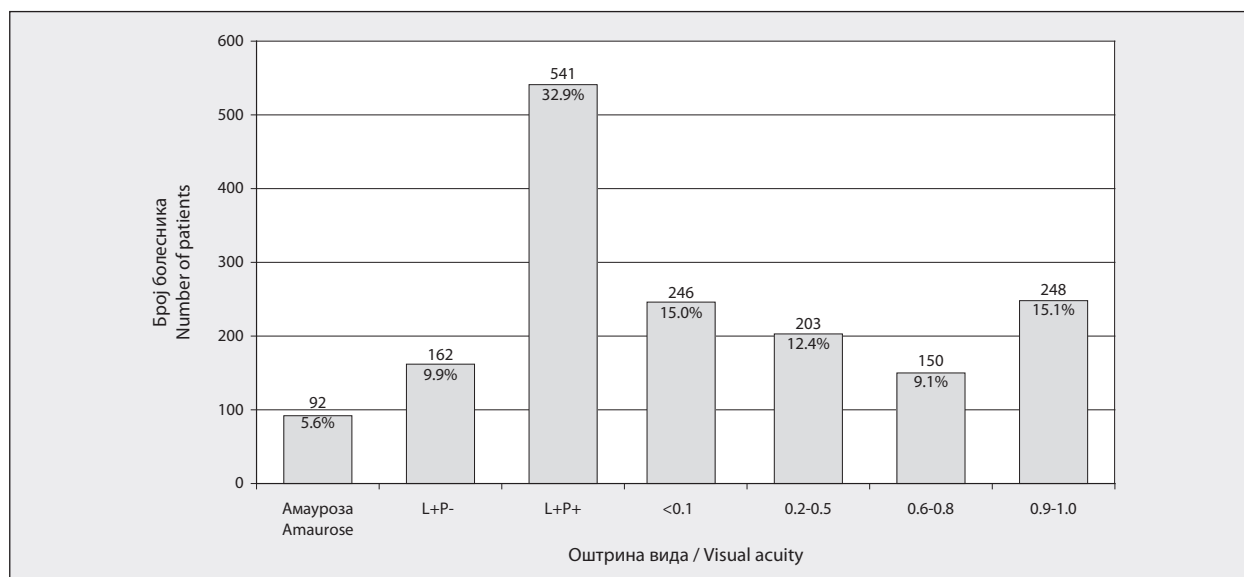
ГРАФИКОН 6. Број повреда у различитим периодима дана.

GRAPH 6. Number of injuries in different day periods.



ГРАФИКОН 7. Распдела повређених болесника према месту на коме се дешавају повреде.

GRAPH 7. Distribution of injured patients according to place of infliction of injuries.



ГРАФИКОН 8. Расподела повређених болесника према оштрини вида на повређеном оку на пријему.
GRAPH 8. Distribution of injured patients according to visual acuity of the injured eye on admission.

ТАБЕЛА 1. Број контузионих повреда и њихових компликација.
TABLE 1. Number of contusion injuries and their complications.

Компликација Complication	Контузија и хифема Contusion and hyphema	Иридодијализа Iridodialysis	Иридорекса Iridorhexis	Сублуксација сочива Subluxation of the lens	Луксација сочива Luxation of the lens	Хемофталмус Hemophthalmus	Едем ретине Retinal edema	Руптура бубуса Rupture of the eyeball
Број контузионих повреда Number of contusion injuries	746	34	23	71	58	35	29	132

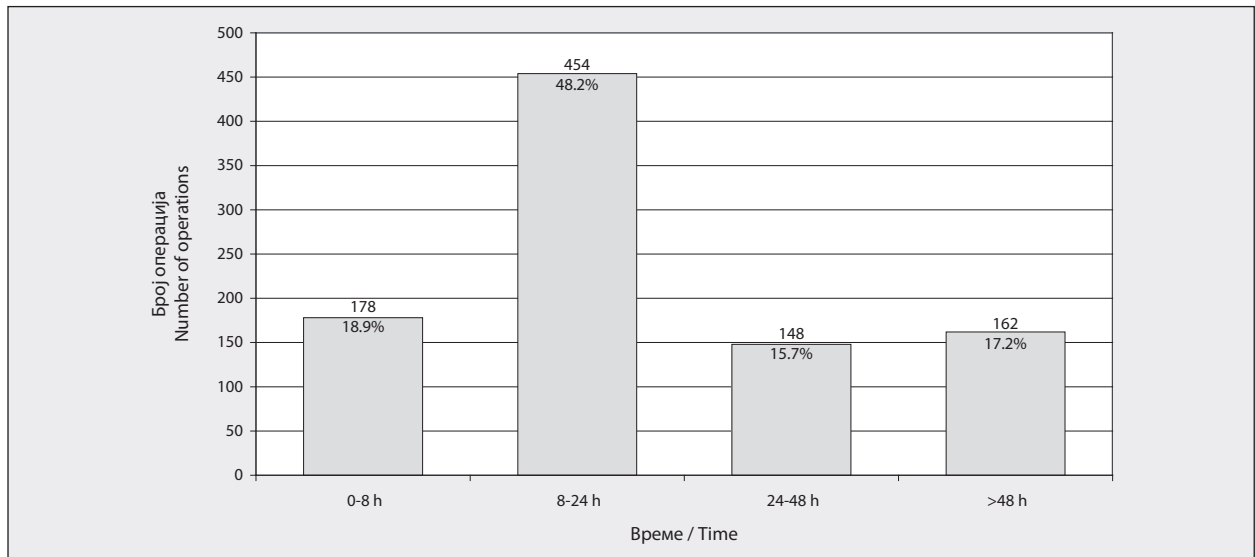
(12,4%), 0,6-0,8 код 150 (9,1%) и 0,9-1,0 код 248 испитаника (15,1%) (Графикон 8).

Контузионе повреде очне јабучице су дијагностиковане код 746 болесника (45,4%), а пенетрантне код 870 (53,0%), док је 26 испитаника (1,6%) болнички лечено због повреде помоћних органа ока. Код свих болесника са контузијом забележена је хифема, што је био главни разлог њиховог упућивања на болничко лечење. Такође су забележени: иридодијализа код 34 испитаника (4,2%), иридорекса код 23 (2,9%), сублуксација сочива код 71 болесника (8,8%), луксација сочива код 58 (7,2%), хемофталмус код 35 (4,3%), едем ретине код 29 (3,6%) и руптура очне јабучице код 132 испитаника (16,4%) (Табела 1).

Код 870 испитаника са пенетрантном повредом очне јабучице место пенетрације је било на: рожњачи код 517 болесника (59,4%), склери код 167 (19,2%) и рожњачи и склери заједно код 186 болесника (21,4%). Пенетрација на рожњачи је била праћена трауматском катарактом код 248 болесника (48,0%), док катаракта није дијагностикована код 269 испитаника (52,0%). Пенетрација склере је била удружена са катарактом код само три болесника (1,8%), пенетрација рожњаче и склере заједно са трауматском катарактом забележена је код 90 болесника (48,4%), а без катаракте код 96 болесника (51,6%). Од свих болесника са пенетрантном повредом очне јабучице код 268 (30,8%) је забележено интрабулбарно страно тело

ТАБЕЛА 2. Пенетрантне повреде очне јабучице са местом пенетрације.
TABLE 2. Penetrating bulbar injuries with the spot of penetration.

Место пенетрације Spot of penetration	Број пенетрантних повреда Number of penetrating injuries	Међусума Subtotal	Укупно Total
Рожњача Cornea	Са катарактом With cataract Без катаракте Without cataract	248 269	517
Беоњача Sclera	Са катарактом With cataract Без катаракте Without cataract	3 164	167
Рожњача и беоњача Cornea i sclera	Са катарактом With cataract Без катаракте Without cataract	90 96	186



ГРАФИКОН 9. Број операција у односу на време протекло од тренутка повређивања до примарне операције.
GRAPH 9. Number of operation according to time from the injury to primary surgery.

различите природе, док се код 74 болесника (8,5%) јавио ендокталмитис (Табела 2).

Код 942 болесника је извршена примарна хируршка обрада повреде. Операције су вршене у различито време у односу на период повређивања: у првих осам сати код 178 болесника (18,9%), у периоду од осам часова до 24 часа код 454 (48,2%), у периоду 24-48 часова код 148 (15,7%) и после 48 часова од тренутка повређивања код 162 болесника (17,2%) (Графикон 9).

ДИСКУСИЈА

У овом раду је анализиран велики број повреда ока – 1.642, па се и изведени закључци могу сматрати статистички валидним. Како је овај број повреда забележен током периода од пет година, значи да се свакога дана, у просеку, дешавала по једна тешка повреда ока, због чега је болесник морао да буде болнички лечен. Ако се има у виду да је Институт за очне болести Клиничког центра Србије у Београду референтна установа за повреде очију у Србији и Црној Гори и да се на Институту лечи највећи број особа са тешким повредама очију, те ако се зна да у Србији и Црној Гори има око десет милиона становника, онда се долази до податка да је број механичких повреда ока у току једне године на 100.000 становника 4. Тај број је нешто већи ако се има у виду да се један број повређених болесника болнички лечи и у неким другим клиникама за болести очију, као и на одељењима у унутрашњости земље. У неким студијама из литературе број повреда на сто хиљада људи је врло променљив [18, 19].

Учесталост повређивања десног и левог ока је била подједнака. Оно што посебно забрињава јесу истовремене повреде оба ока, које су забележене код 21 испитаника. У питању су биле веома тешке повреде које су довеле до слепила на оба ока или слабоовидости. Повреде оба ока су се догодиле углавном у саобраћајним удесима или су биле изазване експлозивним направама. Један психотични болесник је извр-

шио самоповређивање тако што је руком ишчупао десно око а лево уништио тако што га је довео до трауматске руптуре и евисцерације.

У литератури се наводи да се мушкарци много чешће повређују него особе женског пола [20-23]. У нашем испитивању повређених особа мушког пола било је 5,3 пута више него особа женског пола. Учили смо тај однос код деце, особа младог и зрелог животног доба, док је код старих особа број повређених мушкараца и жена приближно исти. Оваква расподела повреда према полу је разумљива када се има у виду да дечаци играју опасније игре и са играчкама којима се може повредити око, док су одрасли мушкарци чешће изложени повредама на радном месту или при раду уопште, у саобраћају, приликом рекреације, у тучи.

Анализирано је и место становања испитаника, а резултати су показали да је скоро половина повређених (47,6%) била са села, док је 52,4% испитаника живело у граду. На селу су повреде најчешће изазване дрветом, трном, граном, крављим рогом, каменом. У граду су се повреде најчешће дешавале на радном месту или при раду на неком другом месту, чекићем или металом, при рекреацији, у саобраћају. Постоји још један битан податак, а то је да су повређени у граду брже стизали до офталмолога и да им је раније пружена одговарајућа медицинска помоћ.

Када је у питању расподела повреда према старости испитаника, утврђено је да су се повређивали сви: деца предшколског узраста, ученици, одрасли и радно активни, али и пензионери у дубокој старости. Како се и очекивало, међу повређеним болесницима највише је било радно активног становништва између 26 и 65 година старости (54,1%). Забележен је забрињавајуће велик проценат (7,1%) повређене деце узраста до седам година, тј. до поласка у школу. Међу њима је било и деце узраста од две године или мало старије, која су се „случајно” повредила ножем, стаклом или неким другим оштрим предметом. У таквим случајевима увек се треба запитати одакле нож, стакло или неки други оштар предмет у рукама

тако малог детета. Ти „опасни” предмети не би требало да буду на дохвату руке деци тог узраста, али то не знају они, већ о томе треба на време да размисљају родитељи или старатељи. Стога сматрамо да случајности не постоје. Постоје само наша непажња, наш немар и наша неспособност да предвидимо последице непажње. Ако се тако посматрају ствари, онда су се скоро све повреде у овом узрасту могле избећи. Забележен је такође велик проценат (12,4%) повређене деце узраста до 15 година. Они су се повређивали у школи (оловка, шестар, креда, стакло), школском дворишту (различите игре), на часу физичког васпитања, у кући и напољу. И код њих је у питању била непажња. Непажња када су у питању, пре свега, биле повреде задобијене у опасним играма. Потпунијом анализом узрока и начина повређивања закључено је да су се и ове повреде могле избећи код око 70% испитаника.

И у највећој групи повређених испитаника (код радно активног становништва), која је раније помешана, повређивање је такође могло да се спречи. Ту се, пре свега, мисли на повреде задобијене на радном месту а да при том повређени нису користили законом прописана заштитна средства. Утврђено је и да је највећи број повређених болесника био међу онима који су радили неки други посао, ван свог професионалног радног места, за који нису обучени. Два основна разлога су постојала за повређивање код тих људи. Први је необученост за дати посао, а други да нико од повређених на тим пословима није имао било какво заштитно средство за очи иако је оно било неопходно. Пензионери су се повређивали на различите начине, али најчешће у кући (пад у кади и ударац у туш-батерију, пад и ударац у ивицу намештаја), и то ноћу. У овој групи су били и стари пољопривредници који су се повређивали у штали, приликом рада на пољу, секући дрва итд., што само потврђује чињеницу да на селу стари људи још обављају ове тешке послове. Превенција од повређивања ових људи је прилично дискутабилна будући да повреде настају изненада.

Када је у питању расподела повреда према занимању испитаника, примећено је да се најчешће повређују радници, а у нашем испитивању они су чинили 39,8% повређених особа. Посебно су били угрожени индустријски радници и возачи, од којих много њих није носило одговарајућа заштитна средства или је до повређивања дошло непажњом. Забележен је и веома велик проценат повреда код ученика. У групу ученика сврстани су и ученици основних и ученици средњих школа, који су чинили особу узраста до 20 година, те је, између осталог, и због тога учешће ученика међу повређеним испитаницима велико (17,5%). То је веома велик проценат ако се има у виду да је реч о тешким повредама, које су најчешће доводиле до трајне инвалидности и на тај начин предодређивале даљу животну судбину тих младих људи. Поред раније побројаних начина повређивања код деце млађег школског узраста, забрањивање учесталост повређивања старије школске деце, тј. деце у средњој школи, у тучама, саобраћају и у пијанству. Овде треба истаћи потребу правилног васпитања и усмеравања, у чему примарну улогу игра поро-

дица, а затим школа и друштво у целини. На тај начин би дошло до знатног смањивања броја ових повреда. Студенти су се ретко повређивали (2,4%), а разлог за то је вишеструк. Процентуално, они представљају најмању групу од свих побројаних, а с друге стране, они највише времена проводе у читаоници учећи, те и немају много могућности да се повреде. Службеника са повредама ока било је 6,6%, што је изненађујуће велик број ако се има у виду њихово занимање. Међутим, они се нису повређивали на радном месту, већ при раду ван свог радног места, при рекреацији, у саобраћају. Свакако да би мере превенције при свакој од ових активности смањиле број повреда код особа које се баве службеничким послом. Повређених домаћица је исто било 6,6%, а оне су се обично повређивале у кући, врту или пољу. Ово је најнезаштићенија група повређених, код којих се повреде тешко могу предвидети, па самим тим и спречити. Пољопривредници чине групу испитаника са села, а повреде су настале при обављању пољопривредних радова у пољу и на њиви или при обављању неког другог посла на неком другом месту. Оно што одликује ову групу повређених јесте да је међу њима било највише испитаника с ендокталмитисом после пенетрантне повреде очне јабучице. Тешко да би се могло говорити о заштити на раду код њих, али чињеница је да се они релативно касно јављају лекару после повреде, некада чак и неколико дана од повређивања, када већ наступе тешке компликације. Обично сматрају да повреда није тешка, да ће сама проћи, а некада је оправдање губитак времена код лекара опште медицине и чекање овере упута. Мали је број незапослених лица који су задобили повреду ока (1,7%). Код њих је повреда настала или при обављању неког посла или када би били близу и радознално посматрали посао који је неко други обављао.

Повреде су настајале на разне начине (Графикон 3). Најчешћи узрочник повреда је било дрво, и то при сечењу секиром, када би одсечено дрво или парче дрвета одлетело и ударило у око. То су биле обично тешке контузионе повреде праћене хифемом, лускацијом сочива у стакласто тело или предњу очну комору, иридодијализом, али још чешће са руптуром очне јабучице и пролапсом унутрашњих структура ока. Такве повреде су се најчешће завршавале амаурозом. Занимљиво је да су се на овај начин чешће повређивале жене него мушкарци, али не зато што се тим тешким физичким послом чешће баве жене, већ зато што, када дрва секу жене, оне то раде неспретније, па онда долази до повређивања. Још занимљивије је да је међу повређеним женама највише старих жена. Под повредама дрветом се мисли и на повреде нанесене граном дрвета при кресању, ходању или трчању кроз шуму. Реткост је била повреда пилота пољопривредног авиона који је летео ниско с отвореном кабином, закачио грану дрвета и при том задобио перфоративну повреду склере. Повреда граном је најчешћа код пољопривредника или код жена које гаје цвеће. Повреда прutom или дрвеним штапом је обично настајала код деце током играња; те повреде су обично биле врло тешке, било да је реч о контузији или пенетрацији очне јабучице.

Другу групу по учесталости су чиниле повреде нанете шиљатим или оштрим предметом: ножем, виљушком, жицом, арматуром и слично. Увек су у питању биле пенетрантне повреде очне јабучице без задржавања страног тела. На овај начин су се повређивала деца, али и одрасле особе.

Ударање чекићем по неком предмету или обрада метала на машини су представљали трећи узрок повреда по учесталости. Приликом ударања чекића по металу одламало се парче метала, било са чекића, било са метала који се обрађује, и оно је пробијало очну јабучицу. Реч је била о пенетрантним повредама очне јабучице са задржавањем страног тела. Ретко је долазило до дупле перфорације. Како су испитаници наводили, неретко се дешавало да је повреда настала приликом ударања чекића о камен или секире у дрво, када су испитаници били убеђени да им је у око улетело парче камена или дрвета. Међутим, пенетрантну повреду је изазвало парче одломљеног чекића. У ову групу повреда су уврштене и повреде нанете опилцима гвожђа или неког другог метала који би одлетели у око при обради на стругу или некој другој аутоматизованој машини за обраду метала.

Стакло је такође било чест узрок повреда ока. Када је у питању било разбијено стакло ветробрана у саобраћајним удесима, повреде рожњаче и склере су биле неправилне – звездасте. У другим случајевима ивице ране биле су правилне и захвалне за обраду. Изненађује велики број повреда стаклом разбијене флаше при њеном уношењу или изношењу из фрижидера или замрзивача. Испитаници су наводили податак да су флаше спонтано прскале, без било каквог физичког напрезања испитаника или оштећења флаше. Могуће је да нагла промена температуре доводи до прскања флаше или је можда узрок неадекватно повишен притисак садржаја унутар флаше, с обзиром на то да се увек дешавало да прсне пуна флаша. У таквим случајевима увек се намеће мисао о одговорности произвођача.

Посебну групу повреда су чиниле повреде нанете лименим чепом пивске флаше, с тим да су ретко настајале повреде чепом неког другог газираног пића. Увек је била реч о тешким контузионим повредама које су праћене хифемом, али је код само једног испитаника у питању била пенетрација очне јабучице. Повреде су настајале при отварању пивске флаше неким приручним средством (другом флашом, упаљачем, ножем, шпаклом), а не за то предвиђеним отварачем. Повреда које су задобијене на овај начин било је 76 (4,6%), али су се све ове повреде могле избећи да је флаша отварања на прописан начин – отварачем. Ипак, још боље би било када би се променио начин затварања пивске флаше и уместо утиснутог лименог чепа користио затварач са навојем.

Друга занимљива група повреда је била она нанесена метком из дечјег пластичног пиштоља. Увек су то биле контузионе повреде са хифемом, а некада су настајали сублуксација и луксација сочива, оштећење дужице и едем ретине. Повређивала су се деца, и то не она која су руковала пиштољем већ она која су била поред њих, а највише је било девојчица. Ове повреде су се могле избећи да су родитељи на време

упозорени на могућност повређивања деце и да није куповали ове опасне играчке.

Повреде задобијене у тучи забележене су код 5,6% испитаника. Обично су наносиле песницом, али и предметом у руци нападача (боксер, разбијена флаша, штап, дршка пиштоља). У зависности од овога, повреде су биле контузионе или пенетрантне, уз повреду помоћних органа вида.

Повреде настале при паду су се дешавале код деце и одраслих особа, нарочито код старих. Деца су ове повреде задобијала приликом играња и у школским несташлуцима. Одрасли испитаници су се често повређивали напољу, када су се у журби саплитали и падали, те оком ударили у неки истурен предмет. Повреде су се често дешавале и у стану. Повреде у кади су настајале при оклизнућу и ударом у туш-батерију. Обично су такве повреде доводиле до руптуре очне јабучице и губитка вида, а често и губитка анатомског интегритета ока. Овакав тип повреда је настајао у стану и при паду и ударању о ивицу намештаја. Ово се најчешће дешавало код старих особа приликом устајању ноћу и кретању кроз стан без укљученог светла. Свакако да се неке од ових повреда могу спречити – клизање у кади се може избећи постављањем пластичне простирке, а кретање по стану ноћу обавезно с укљученим светлом.

Повреде изазване експлозивном направом су најчешће нанесене услед експлозије петарде, распршујуће ракете или другим средствима и играчкама пуњеним експлозивним материјалом. У ову групу повреда су сврстане и повреде нанете упаљачем бомбе, бомбом и ватреним оружјем. Повреде очију су, међутим, најчешће нанесене петардом или другим распршујућим играчкама, а задобијене су за време масовне прославе, посебно Нове године. Обично су врло тешке, са много честица страног тела у рожњачи или у самом оку, тако да је реч о пенетрантним повредама очне јабучице које су се завршавале тешким последицама по функцију вида. Повређивана су деца, али и одрасле особе. И настанак ових повреда се могао спречити поштовањем законске одредбе о забрани продаје опасних играчака. Овде посебну улогу могу да одиграју родитељи, који неће куповати или неће дозволити својој деци да купују ове играчке, те ће се на тај начин избећи самоповређивање, као и повређивање људи у околини.

Повреде лоптом су настајале код младих момака, и то много чешће приликом рекреације него при професионалној игри. Обично су то биле повреде при креативном игрању фудбала, кошарке и рукомета, а у питању су биле контузије са хифемом.

Код неких испитаника су забележене и врло ретке повреде пактретером, ластишом, рогом краве, каменом или неким другим предметом који би излетео испод косилице. Било је и бизарних, али тешких повреда, као што су самоповређивање, повреде услед уједа пчеле, кљуцања петла, повреда рајсфершлусом, рајфом за косу, грамофонском плочом, компакт-дискотом, папучом, услед удара ивицом мокре крпе итд.

Анализиран је и временски период у којем су се повреде дешавале ради утврђивања да ли можда постоје неки месеци у години, дани у недељи или периоди у току дана када се повреде дешавају чешће, да би-

смо предложили посебно предузимање мера превенције у том периоду. Уочено је да је током свих месеци био приближно једнак број повреда, с разумљивим малим варијацијама у појединим месецима, што није било статистички значајно (Графикон 4). Слична равномерна расподела повреда је уочена и када је реч о данима у недељи: повреде су се подједнако често дешавале и за време радних дана и за време викенда (Графикон 5). Међутим, у различитим периодима дана учесталост повреда је била различита. Учесталост повреда у периоду од шест до 10 часова је била релативно мала (13,3%). Обично су то биле повреде радника на радном месту или пољопривредника и домаћица, који рано почињу свој радни дан. У периоду од 10 до 14 часова број повреда је био двоструко већи (26,4%). У то време су се дешавале повреде на све начине који су раније описани. Највећи број повреда (32,3%) је задобијен у поподневним часовима (14-18 часова), када су се такође дешавале повреде на све раније описане начине. Људи су уморни при крају радног времена, деца су више на улици и играју се. Када се то зна, постаје јасно да у том периоду дана треба посебно бити предострожан. У вечерњим часовима (18-22 часа) број повреда се поново смањује, док је број повреда које су се десиле ноћу (од 22 часа до шест часова) био знатно мањи него у осталим периодима дана (Графикон 6), што је разумљиво, јер највећи број људи у то време спава. Испитаници који су се повредили у овом периоду дана повреде су углавном задобили у тучи у кафанама и у пијаном стању или у саобраћајним несрећама. Забележене су и повреде на радном месту током ноћне смене, али их је било мало.

Чини се веома занимљивом анализа места где су се повреде дешавале (Графикон 7). Очекује се да се највећи број повреда деси на радном месту, као што наводе многи аутори у сличним радовима. Међутим, код нас је проценат повреда на радном месту био знатно мањи (24,5%) него што је проценат повреда који је настао при раду на неком другом радном месту (43,5%). Разлог томе је вероватно то што је ова студија рађена у време велике економске кризе у нашој земљи, када је било много незапосленог становништва које је, да би преживело, морало да ради послове ван своје струке. Тако су на многим радним местима послове обављали људи који за то нису обучени, тако да су се повређивања дешавала чешће. Повреде у кући су забележене код 11,7% испитаника. У кући су се повређивала деца играјући се разним оштрим и шиљатим предметима, али и одрасли, а посебно домаћице. Биле су то повреде ножем, разбијеним стаклом, при паду у кади у купатилу, при паду и ударцу о ивицу намештаја и слично. О овим повредама на време треба мислити јер се многе од њих могу спречити. Рекреативци су се повређивали фудбалском лоптом, тениском лоптом или рекетом, граном дрвета при шетњи или трчању кроз парк или шуму. Игра је активност током које су се повређивала деца. Те повреде су настајале услед удара штапом, прутом, ластичом, каменом. У самој школи се повредило 2,1% деце. Од свих повреда 5,1% су биле оне које су се десиле у саобраћајним несрећама. Проценат можда и није велики, али су поразне две ствари. Пр-

во, скоро увек су биле повређене младе особе, а друго, врло често су била повређена оба ока истовремено. Кафана је било место где су се повреде дешавале у тучи. Обично је то било ноћу, у пијаном стању. Повреде су наносене песницом, стаклом разбијене флаше или неким другим предметом који се нашао у руци. Припите особе су се најчешће повређивале при паду.

Од укупно 1.642 болесника која су болнички лечена због повреда ока, код 746 болесника (45,4%) је дијагностикована контузија очне јабучице са хифеом. Хифема је, у првом тренутку, била главни разлог за болничко лечење, а забележена је хифема од првог степена до тоталне хифеме. После разбистравања хифеме, код неких болесника су утврђена и друга оштећења унутрашњих структура ока (Табела 1): иридодијализа, иридорекса, сублуксација и луксација сочива, хемофталмус, едем ретине, руптура хороида. Оно што је забрињавајуће јесте велик проценат руптура очне јабучице – 132 (8,0%) од свих контузија. Контузионе повреде праћене руптуром очне јабучице су обично биле изазване услед удarca дрветом или рогом краве или су настајале при паду и удару оком о неки истурени предмет. Долазило је до пролапса унутрашњег садржаја очне јабучице и таква повреда се обично завршавала амаурозом.

Од укупно 1.642 болесника која су болнички лечена због повреда ока, код 870 болесника (53,0%) су дијагностиковане пенетрантне повреде очне јабучице. Пенетрација је најчешће настајала у пределу рожњаче (59,4%), а код скоро половине болесника с овом локализацијом пенетрације забележена је и трауматска катаракта. Код осталих болесника дијагностикована је пенетрација рожњаче с изостанком катаракте и ти болесници су били најзахвалнији за лечење. Код петине болесника (19,2%) забележена је пенетрација на склери. Код друге петине испитаника (21,4%) дијагностикована је пенетрација на склери и рожњачи истовремено, када је, наравно, био захваћен и лимбус (Табела 2). То су биле најтеже пенетрантне повреде, а уједно и најтеже за обраду. Најчешће је код пенетрације рожњаче уочен пролапс дужице, код пенетрације склере пролапс стакластог тела, а код пенетрације рожњаче и склере пролапс увеалног ткива и стакластог тела. Од свих пенетрантних повреда код 30,8% је уочено интрабулбарно страно тело. Природа страних тела је била различита: највише је било гвожђа, али и бакра, бронзе, дрвета, пластике, стакла. Енд офталмитис је дијагностикован код 74 болесника са пенетрантним повредама (8,5%), а сличне податке наводе и други аутори [24-27].

Поред ове две групе болесника, са контузионим и пенетрантним повредама очне јабучице, била је и група од 26 испитаника (1,6%) код којих нису забележене поменуте повреде. Они су били болнички лечени због повреда помоћних органа вида, односно због повреда капака или одводног сузног система.

Оштрина вида на пријему била је од амаурозе до нормалне. Она није узимана код мале деце и код одраслих болесника код којих то није могло бити учињено из објективних разлога. Код 32,9% болесника на пријему је забележена оштрина вида сведена на осећај светла са тачном пројекцијом. Таква оштрина

вида није нас обесхрабрила, већ смо настојали да у тренутку примарне обраде ране сачувамо анатомију булбуса, а каснијим реконструкционим операцијама да поправимо функцију вида. Код 5,6% болесника на пријему је дијагностикована амауроза. Код 9,9% испитаника је утврђен осећај светла без тачне пројекције. Код највећег броја њих, и поред предузетог лечења, функција вида на повређеном оку била је заувек изгубљена. Болесника код којих је на пријему забележена оштрина вида између 1/60 и 1,0 било је 51,6%. Током болничког лечења, после медикаментне и хируршке терапије, код највећег броја испитаника дошло је до побољшања оштрине виде (Графикон 8).

Веома је важно време када се предузима примарна обрада ране на повређеном оку. Најбоље је ако то може да се уради у првих осам часова од повреде, али смо увек настојали да то буде у прва 24 часа. Сматрали смо да лечење тешке пенетрантне повреде очне јабучице не треба да врши дежурни лекар после 20 часова. Остављали смо да такву повреду санира искусан очни хирург или тим очних лекара следећи дан пре подне. Било је 18,9% болесника који су оперисани у првих осам часова, што је мали проценат, те сматрамо да треба да буде већи. У прва 24 часа оперисано је 67,1% болесника, што је задовољавајуће, мада треба тежити његовом повећању. То се може постићи бољом организацијом хитне службе. У периоду од 24 часа до 48 часова након повређивања оперисано је 15,7% болесника, чиме нисмо задовољни, као ни бројем од 17,2% болесника који су оперисани после тог времена, па чак и после неколико дана од задобијања повреда. Касно хируршко лечење је најчешће обављано код болесника из унутрашњости земље који су касно стизали на клинику. Резултат операција код њих је био много лошији него да су интервенције предузете на време.

ЗАКЉУЧАК

Из овог рада произлази велики број закључака:

1. Опасност од повреде ока много чешће вреба мушкарце него особе женског пола. Однос повређених мушкараца према женама био је 5,3:1;
2. Најчешће су се повређивале радно активне особе (54,2%), али и ученици (12,3%) и деца предшколског узраста (7,1%);
3. У односу на занимање, најчешће су се повређивали радници (39,8%), а затим ученици (17,5%);
4. Подједнако често се повређују и особе које живе у граду и особе које живе на селу. Тај однос је 1,1:1;
5. Скоро подједнако се повређује и десно (52,4%) и лево (47,6%) око. Код 1,3% испитаника забележене су повреде оба ока истовремено;
6. Најчешћи узроци повреда су били дрво (21,8%), оштри и шиљати предмети (17,2%), чекић и метал (14,2%) и стакло (11,6%);
7. Дистрибуција повреда по месецима у години и по данима у недељи је скоро подједнака. У току 24 часа највећи број повреда се десио преко дана;
8. Највећи број повреда се десио при раду ван професионалног радног места (43,5%), затим на професионалном радном месту (24,5%) и у кући (11,7%);

9. Оштрина вида на пријему је била амауроза или осећај светла без тачне пројекције (15,5%), осећај светла са тачном пројекцијом (32,9%) и већа од 1/60 (51,6%);

10. Нешто мањи је био број контузионих повреда очне јабучице (45,4%) од пенетрантних (53,0%). Остало су биле повреде помоћних органа вида (1,6%);

11. Највећи проценат примарних хируршких интервенција је извршен у прва 24 часа од повређивања (67,1%);

12. На основу свих анализираних фактора уопштено се може закључити да је неопходна превенција повреда. То се може учинити у свим узрастима и свим активностима. Превенцијом се могу избећи многе повреде и на тај начин спречити слабовидост и слепило које повреде могу изазвати, као и велики економски издаци за лечење, рехабилитацију и одсуствовање с посла.

ЛИТЕРАТУРА

1. Niiranen M. Perforating eye injuries. *Acta Ophthalmol* 1978; 135(Suppl):1-87.
2. Gundurova RA, Kašnikov VV. *Povređenija glaz v črezvičajnih situacijah*. Novosibirsk: OOO Printing; 2002.
3. Framme C, Roeder J. *Epidemiologie offener Augenverletzungen*. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1999; 215:287-93.
4. Abraham DI, Vitale SL, West SL, Isseme I. Epidemiology of eye injuries in rural Tanzania. *Ophthalmic Epidemiol* 1999; 6:85-94.
5. Casson RJ, Walker JC, Newland HS. Four-year review of open eye injuries at the Royal Adelaide Hospital. *Clin Experiment Ophthalmol* 2002; 30:15-28.
6. Orlando RG, Doty JH. Ocular sports trauma: a private practice study. *J Am Optom Assoc* 1996; 67:77-80.
7. Jones NP. Eye injury in sport. *Sports Med* 1989; 7:163-81.
8. Serrano JC, Chalela P, Arias JD. Epidemiology of childhood ocular trauma in a northeastern Colombian region. *Arch Ophthalmol* 2003; 121:1439-45.
9. Coody D, Banks JM, Yetman RJ, Musgrove K. Eye trauma in children: epidemiology, management and prevention. *J Pediatr Health Care* 1997; 11:182-8.
10. May DR, Kuhn FP, Morris RE, Witherspoon CD, Danis RP, Matthews GP, Mann L. The epidemiology of serious eye injuries from the United States Eye Injury Registry. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000; 238:153-7.
11. Kuhn F, Moris R, Mester V, Witherspoon CD, Mann L, Maisiak R. Epidemiology and socioeconomics. *Ophthalmol Clin North Am* 2002; 15:145-51.
12. Jovanović M, Vuković D, Glišić S, Knežević M. Epidemiologija mehaničkih povreda oka. *Srpski Oftalmol Arhiv* 2004; 1:62-71.
13. Desai P, MacEwen CJ, Baines P, Minassian DC. Epidemiology and implications of ocular trauma admitted to hospital in Scotland. *J Epidemiol Community Health* 1996; 50:436-41.
14. Helbig H, Iseli HP. Traumatic rupture of the globe caused by cow horns. *Eur J Ophthalmol* 2002; 12:304-8.
15. Voon LW, See J, Wong TY. The epidemiology of ocular trauma in Singapore: perspective from the emergency service of a large tertiary hospital. *Eye* 2001; 15:75-81.
16. McCarty CA, Fu CL, Taylor HR. Epidemiology of ocular trauma in Australia. *Ophthalmology* 1999; 106:1847-52.
17. Kuhn F, Collins P, Morris R, Witherspoon CD. Epidemiology of motor vehicle crash-related serious injuries. *Accid Anal Prev* 1994; 26:385-90.
18. Glynn R, Seddon J, Berlin B. The incidence of eye injuries in New England adults. *Arch Ophthalmol* 1988; 106:785-9.
19. Karison T, Klein B. The incidence of acute hospital-treated eye injuries. *Arch Ophthalmol* 1986; 104:1473-6.
20. Liggett P, Pince K, Barlow W, Ragen M, Rayan S. Ocular trauma in an urban population. *Ophthalmology* 1990; 97:581-4.
21. Maltzman B, Pruzon H, Mund M. A survey of ocular trauma. *Surv Ophthalmol* 1976; 21:285-90.

22. Tielsch J, Parver L, Shancar B. Time trend in the incidence of hospitalized ocular trauma. *Arch Ophthalmol* 1989; 107:519-23.
23. Katz J, Tielsch J. Lifetime prevalence of ocular injuries from the Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol* 1993; 111:1564-8.
24. Alfaro DV, Roth D, Liggett PE. Post-traumatic endophthalmitis. *Retina* 1994; 14:206-11.
25. Levin MR, Amico DJ. Traumatic endophthalmitis. In: Shingleton BJ. *Eye Trauma*. Boston, London: Mosby Year Book St Louis; 1991.
26. Jovanović M, Cvetković D, Vuković D, Glišić S, Knežević M. Endophthalmitis u penetrirajućim povredama oka. *Srpski Oftalmol Arhiv* 2004; 1:51-7.
27. Duch-Samper AM, Menezo JL, Hurtado-Sarrio M. Endophthalmitis following penetrating eye injuries. *Acta Ophthalmol Scand* 1997; 75:104-6.

MECHANICAL INJURIES OF THE EYEBALL: FREQUENCY, STRUCTURE, AND POSSIBILITY OF THE PREVENTION

Miloš JOVANOVIĆ

Institute of Eye Diseases "Prof. Dr. Đorđe Nešić", Clinical Center of Serbia, Belgrade

INTRODUCTION Some factors significant for development of mechanical injuries of the eyeball have been analyzed in the study.

OBJECTIVE Basic objective of such analysis was prevention and reduction of these injuries.

METHOD Mechanical injuries of the eyeball in patients hospitalized at the Institute of Eye Disease, CCS in Belgrade, in five-year period have been analyzed. Only patients with severe eye injuries were hospitalized. The following parameters were analyzed: sex, age, occupation of patients, residence, time of the inflicted injury, i.e. by months in a year, days in a week and hours in a day, place and way of inflicting the injury as well as visual acuity on admission. In addition, the type of injury was analyzed, i.e. contusion or penetrating with all resulting complications. Finally, the timing of primary surgical management of the eye injury was specified, if required.

RESULTS A total number of hospitalized patients with mechanical eye injuries was 1642 during the last five years, meaning that one injury occurred daily. There were 1381 males and 261 females, meaning that males were 5.3 times more the victims of mechanical eye injuries. Out of all the injured, 861 (52.4%) were from rural environment, while 781 (47.6%) were urban population. The proportion of injuries of the right or the left eye was nearly equal, while both eyes were simultaneously injured in 21 (1.3%) cases. The injuries were inflicted in all ages, but most frequently in working population ranging from 16 to 55 years, accounting for 60.8%. Unfortunately, a lot of the injured were children up to 15 years of age – 19.4%. The most commonly injured were workers – 39.8%, followed by students – 17.5%. A piece of wood was the cause of injury in 21.8%, sharp and pointed objects in 17.2%, hammer and metal in 14.2%, glass in 11.6%, and other different causes in varying percentage. There were also rare causes of injuries, such as those caused by zip, dog bite, rooster's bill, etc. According to months in a year and days in a week, the injuries were almost

evenly distributed. Considering the period of a day, even 77.4% of the injuries occurred during daytime, from 10 a.m. to 10 p.m. The highest percentage – 43.5% - of the injuries occurred while working something out of working place, while 24.5% of injuries were inflicted at working places. On admission, the majority of patients - 32.9% had visual acuity L+P+, but this visual acuity ranged from amaurosis to 1.0. There were 746 (45.4%) contusion injuries and 870 (53.0%) penetrating injuries. The rest were the injuries of other ocular adnexa. The majority of primary wound managements were performed in the first 24 hours of the injury – 67.1%.

CONCLUSION It may be concluded that working population and students are most commonly injured, and that men are five times more frequently injured than women; then, a piece of wood, sharp objects and glass are the most often causes of injury; the number of contusion and penetrating injuries is equal, and that required primary surgical wound management is most often performed in the first 24 hours from the injury. Further analysis of these factors suggests that many of these injuries could have been prevented, and consequently long-term treatment and treatment costs could have been evaded. Most important is that permanent disability due to visual impairment or even blindness of the injured eye could have been avoided.

Key words: mechanical injuries; frequency; structure; prevention

Miloš JOVANOVIĆ
Institut za očne bolesti
Klinički centar Srbije
Pasterova 2, Beograd
Tel.: 011 2688 381
E-mail: milosjov@net.yu

КОМПЈУТЕРСКА АНАЛИЗА ОКЛУЗИЈЕ КОД ОСОБА СА БРУКСИЗМОМ

Војкан ЛАЗИЋ¹, Александар ТОДОРОВИЋ¹, Славољуб ЖИВКОВИЋ², Жељко МАРТИНОВИЋ¹

¹Клиника за стоматолошку протетику, Стоматолошки факултет, Београд;

²Клиника за болести зуба, Стоматолошки факултет, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Бруксизам је ноћна парафункционална активност мандибуле и сврстава се у парасомнију или поремећај спавања. Јавља се у REM фази сна у виду ритмичне хиперактивности масикаторних мишића (*m. masseter*) која деструктивно делује скоро на све компоненте орофацијалног система. Последице овог феномена су трошење зубног ткива, бол услед спазма мишића, миогене и артрогене дисфункције са могућим дегенеративним интракапсулним променама, пулпалгија, обољења пародонцијума, главобоље, нарочито у јутарњим часовима, и проблеми различите природе на покретним и фиксним зубним надокнадама (трошење акрилатних зуба и акрилатних фасета). У етиологији бруксизма најчешће учествују периферни оклузални и централни психогени фактори. Улога оклузије у етиологији бруксизма није довољно истражена нити дефинисана.

Циљ рада Циљ истраживања је био да се утврди веза између оклузалних дисхармонија и бруксизма, односно да се процени значај оклузије у настанку бруксизма.

Метод рада У истраживање су укључене експериментална и контролна група испитаника. Експерименталну групу чинило је 15 испитаника с евидентним знацима и симптомима бруксизма, просечне старости од 26,6 година, а контролну групу 42 особе с изостанком бруксизма, просечне старости од 26,3 године. Оклузија је анализирана компјутерски, *T-Scan II* системом. На дводимензионалним компјутерским оклузограмима коментарисани су следећи параметри: оклузална оптерећења, центар оклузалних сила и његова путања и број антагонистичких парова зуба.

Резултати Компјутерска анализа оклузије указује на значајне разлике у оптерећењу леве и десне стране (Л% - Д%) зубика ($t=2,773$; $p<0,02$) у корист испитаника са бруксизмом. Разлика у трајекторијуму центра оклузалних сила (COF) није значајна, али је код особа са бруксизмом трајекторијум COF дужи ($67,3\pm 24,4$ mm). Код испитаника са бруксизмом такође није утврђена статистички значајна разлика у положају COF у односу на центар елиптичних поља ($\chi^2=1,63$; $p>0,05$), међутим, добијени резултати указују на евидентно неуравнотежено оптерећење оклузије код њих.

Закључак На основу резултата компјутерске анализе оклузије може се закључити да оклузални фактор доприноси настанку бруксизма.

Кључне речи: бруксизам; оклузија; *T-Scan II* анализа

УВОД

Одређене активности орофацијалне мускулатуре одвијају се без функционалне сврхе и називају се парафункцијама. Парафункционалне активности које се манифестују у току дана (стежање вилица, грицкање ноктију или других предмета, сисање палца, грицкање усана, слезнице образа и језика, гурање језика између горњих и доњих секутића, довођење мандибуле у неубичајене положаје итд.) називају се дневним или диурналним парафункцијама. Овај тип парафункционалних активности везан је најчешће за извођење неког одговорног задатка, односно концентрисање на неки проблем или начин изражавања емоција. Парафункционалне активности орофацијалног система које се одигравају у виду цикличног и ритмичног стискања зуба (изометријска контракција елеватора доње вилице) у интеркуспалном положају мандибуле и ексцентричним положајима мандибуле, или шкрипања, тј. шкргутања зубима, у току сна (изотонична контракција елеватора доње вилице) називају се ноћним или ноктуралним парафункцијама [1, 2].

У литератури се ноктуралне парафункцијске активности називају и бруксизмом. Бруксизам се одвија на подсвесном нивоу у другом стадијуму спавања – у REM фази сна – а сматрало се да је последица оклузалних сметњи, тј. интерференци [3-5]. Међутим, ка-

снија истраживања с експериментално уведеним оклузалним интерференцама нису довела до бруксизма, али је потврђено да оклузална неуравнотеженост има значајну улогу у дистрибуцији сила на ткива орофацијалног система код особа са бруксизмом [2, 6-8]. Новији налази указују на то да је бруксизам централног порекла и да је везан за емоционални стрес код особа. Према Међународној класификацији поремећаја спавања (*International Classification of Sleep Disorders – ICSID*), бруксизам се убраја у „парасомније”, тј. поремећаје удружене са спавањем, односно са стадијумима спавања или непотпуном будношћу [9, 10].

Потврђено је да бруксизам делује деструктивно на све компоненте орофацијалног система. Најчешће последице су трошење зубног ткива (које се огледа у абразивним бруксо-фасетама) (Слика 1), ерозија глеђи, односно пукотина у цервиксном делу зуба, бол услед спазма мишића, миогене и артрогене дисфункције са могућим дегенеративним интракапсулним променама у темпоромандибулним зглобовима, пулпалгија, обољења пародонцијума, главобоље (нарочито у јутарњим часовима) и оштећења покретних и фиксних зубних надокнада [1, 2, 13]. Силе које развијају масикаторни мишићи у току парафункционалних активности много су веће од сила које се развијају у току жвакања, односно гутања, јер је трајање контактног односа зуба у току парафункција



СЛИКА 1. Бруксо-фасете на доњим бочним зубима.
FIGURE 1. Bruxo facettes in lower premolar and molar region.

знатно дуже. Кларк (Clarke) и сарадници [11, 12] су 1984. године указали на то да се за време просечне епизоде бруксизма развија око 60% максималне вољне загрижајне силе. Дobar део загрижајних сила апсорбују органи орофацијалног система без штетних последица, а њихова отпорност углавном зависи од трајања, фреквенције и интензитета бруксизма. Према томе, ове силе се могу расипати у току шкргутања зубима или се могу појачати до свог пуног, најштетнијег потенцијала у току изометријске контракције елеватора мандибуле. Бруксизам деструктивно делује скоро на све компоненте орофацијалног система, али највише бивају погођени зуби и пародонцијум, мастикаторни мишићи и зглобови вилица. Трауматско дејство бруксизма на зубе огледа се у мањем или већем трошењу тврдог зубног ткива са настајањем типичних абразивних фасета на групи зуба или целом зубику у зависности од узорка парафункционалне кретање мандибуле, тј. од ексцентричног положаја који мандибула заузима при таквој активности. Зубна пулпа реагује на бруксизам уколико је дентин експониран (због отворених дентинских тубула). Пулпа може бити надражена не само због активности на оклузалним површинама зуба (услед трошења зубне супстанције), већ и због ефеката на врху корена зуба (апекса), где долази до прекида крвних судова и нервних елемената који улазе у зуб.

Дијагностиковање бруксизма је такође изузетно сложено. Веома је важно добити што боље анамnestичке податке од особа са бруксизмом (или од њихових најближих), јер они сами често нису свесни те појаве. Правилна анализа орофацијалног комплекса треба да обухвати клиничку функцијску анализу оклузије са посебним освртом на абразивне фасете и евентуалне интерферентне контакте, као и на стање потпуног апарата зуба, затим анализу функције мишића (покретљивост мандибуле, палпација, електромиографија и електромионеурографија мастикаторних мишића) и зглобова вилица.

ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања је био да се утврди веза између оклузалних дисхармонија и бруксизма, односно да се процени значај оклузије у настанку бруксизма.

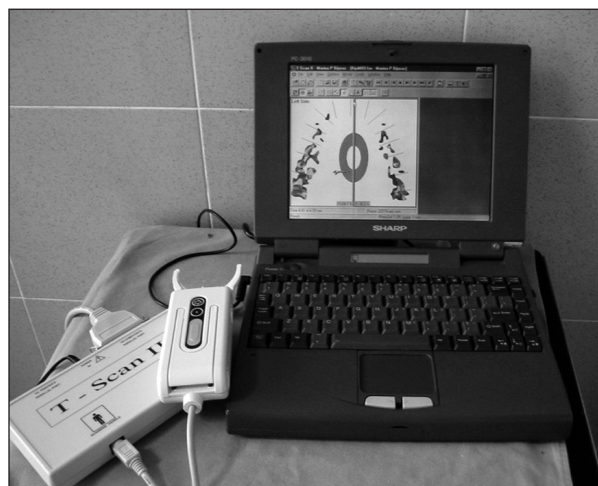
МЕТОД РАДА

У току истраживања на Клиници за стоматолошку протетику и Клиници за болести зуба Стоматолошког факултета у Београду прегледано је више од сто испитаника старости од 20 до 40 година, који су сврстани у експерименталну и контролну групу. Експерименталну групу је чинило 15 испитаника с видљивим оклузалним знацима бруксизма (Група А). Од 15 испитаника експерименталне групе било је 11 особа женског пола (73,33%) и четири особе мушког пола (26,67%), а просечна старост испитаника била је 26,6 година. Контролну групу су чинила 42 испитаника без оклузалних знакова бруксизма (Група Б). Од укупног броја 29 особа је било женског (69,04%), а 13 мушког пола (30,96%), док је просечна старост испитаника била 26,3 године.

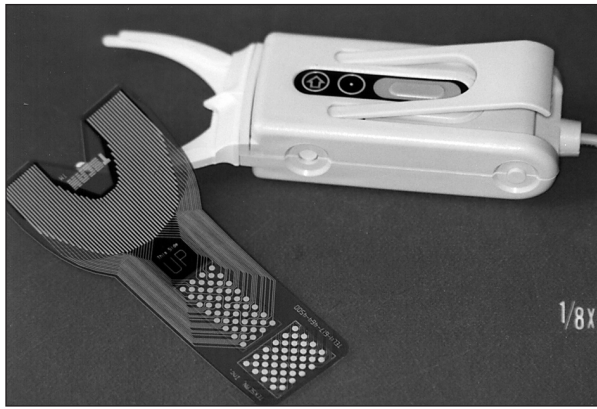
Контактни однос зуба и оклузално оптерећење у интеркуспалном положају (*Ikp*) мандибуле код испитаника експерименталне и контролне групе забележени су помоћу компјутеризованог апарата за анализу оклузије *T-Scan II* (Tekscan, Boston, USA). *T-Scan II* систем (Слика 2) се састоји од: паралелног пријемног модула, паралелног ручног конвертора података, малих и великих сензора, софтвера *T-Scan II Windows*, неопходних каблова с адаптером за струју и компјутера (бар *Pentium III IBM*, 256 MB RAM, 40 MB Hard Drive).

Испитаник опуштено седи у физиолошкој столици, а оклузална раван је паралелна с подом. На компјутеру се преко „главног менија” комуницира са програмом *T-Scan* и уносе основни подаци о испитанику. Затим се активира програм за снимање контаката у *Ikp*. Скенирање оклузије се врши помоћу ултратанких сензора (Слика 3) одговарајуће величине (ужи – *small*; широки – *large*) који се постављају у паралелни ручни конвертор података, у предвиђено лежиште. Сензор са држаčem се испитанику постави у уста тако да се на њему маркирана средина поклопи са мезијалним угловима горњих централних секутића. Притиском на дугме на кућишту конвертора даје се сигнал програму за почетак скенирања.

Скенирање почиње аутоматски у тренутку када дође до првог контакта зуба са сензором, а престаје с ус-



СЛИКА 2. *T-Scan II* систем.
FIGURE 2. *T-Scan II* system.



СЛИКА 3. Ултратанки сензори.
FIGURE 3. Ultra thin sensors.

постављеном максималном интеркуспацијом. Софтвер *T-Scan II* тренутно обради податке и на „главном прозору” менија покаже да ли је скенирање било изведено коректно, односно да ли је софтвер примио довољно података за квалитетну анализу оклузије. Уколико нема довољно података, скенирање се мора поновити. Сензор се може користити више пута уколико није оштећен у смислу перфорације или кидања.

Софтвер *T-Scan II* серијски скенира и потом податке о стању оклузије и о дистрибуцији сила контаката зуба приказује на екрану компјутера једноставним контурама у боји. Контакти црвене боје означавају место дејства најјачег интензитета силе, контакти наранџасте боје су контакти са нешто слабијим интензитетом силе, док контакти плаве боје представљају места са дејством најслабије силе. Сваки оклу-

зограм у дводимензионалном (2D) или тродимензионалном (3D) приказу може се одштампати на штампачу и може послужити као документ за анализу и дијагностиковање оклузије (Слика 4).

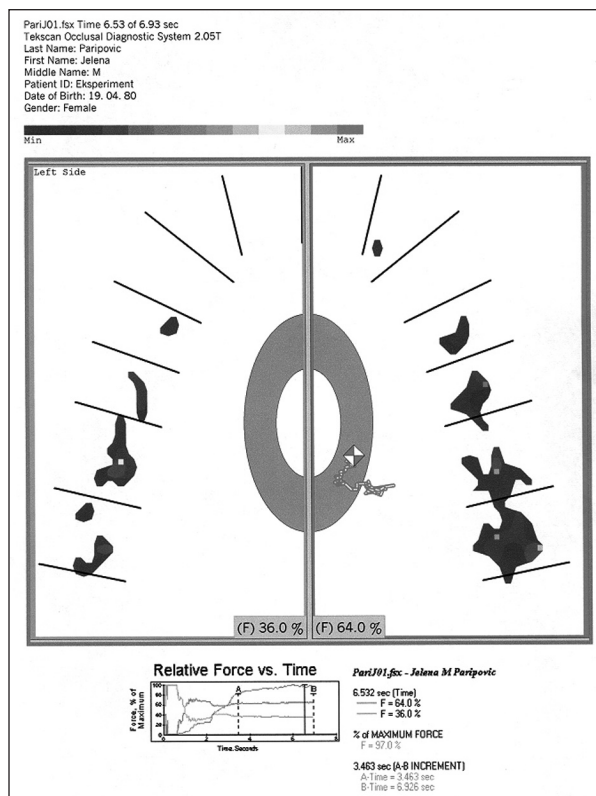
Код испитаника експерименталне (А) и контролне (Б) групе на дводимензионалним оклузограмима анализирани су следећи параметри: 1) оптерећење леве и десне стране зубног низа у процентима у односу на укупно оптерећење целог зубног низа; 2) износ путање, тј. трајекторијума, центра оклузалних сила (COF) у милиметрима (током времена од првог контакта до успостављања највећег *Ikp*); 3) број зуба у оклузији од тренутка првог контакта до завршног оклузалног положаја мандибуле (*Ikp*); 4) испољеност највеће оклузалне силе у процентима; 5) положај COF у највећем *Ikp* (маркер у виду црвено-беле иконице показује положај COF), који представља тзв. равнотежну тачку оклузалних сила (тачка у односу на коју су моменти сила оклузалних контаката у равнотежи) у завршном оклузалном положају у односу на бело и сиво елиптично поље. Сви подаци добијени скенирањем оклузије код испитаника експерименталне групе (са бруксизмом) и контролне групе (без бруксизма) читавани су с одштампаног оклузограма, док је трајекторијум COF компјутерски израчунаван.

На дводимензионалном оклузограму *T-Scan II* приказан је модел зубног лука са четрнаест поља која одговарају броју антагонистичких парова. Интензитет појединих контаката приказан је у боји. На дну оклузограма приказана су оптерећења (*F*) леве и десне стране зубног низа у процентима у односу на укупно оптерећење целог зубног низа (на пример, за леву страну је $F=47,3\%$, док је за десну $F=52,7\%$). На средини дводимензионалног оклузограма налазе се два елиптична поља добијена на основу статистичке обраде резултата одређивања COF при највећој интеркуспацији код испитаника са „нормалном” оклузијом. Мања елипса, беле боје, ограничава поље унутар којег ће се с вероватноћом 68% наћи при највећој интеркуспацији COF особе са „нормалном” оклузијом. Већа елипса ограничава поље којем одговара вероватноћа од 95%. Посматрајући положај COF код испитаника чија се оклузија скенира у виду црвено-беле иконице у односу на центар елипси, стиче се увид у уравнотеженост оклузалних сила током оклузије.

РЕЗУЛТАТИ

У табели 1 су приказани резултати оклузалног оптерећења на левој страни (Л) у процентима. Анализа резултата на *T-Scan II* оклузограмима показала је да је просечна вредност оклузалног оптерећења на левој страни код испитаника са бруксизмом била $52,70 \pm 13,0\%$, док је код испитаника контролне групе $49,6 \pm 6,8\%$. Статистички значајних разлика у добијеним резултатима између испитаних група није било ($t=1,178$; $p>0,05$).

У табели 2 су приказани резултати оптерећења оклузалног комплекса са десне стране (Д) у процентима. Просечна вредност оклузалног оптерећења на десној страни код испитаника са бруксизмом би-



СЛИКА 4. *T-Scan II* оклузограм са неуравнотеженом оклузијом.
FIGURE 4. *T-scan II* occlusogram with unbalanced occlusion.

ла је $47,3 \pm 13,0\%$, док је код испитаника контролне групе $50,4 \pm 6,8\%$. Статистички значајних разлика у добијеним резултатима између испитаних група није било ($t=1,178$; $p>0,05$).

Табела 3 приказује резултате разлика оптерећења леве и десне стране оклузалног комплекса у процентима код испитаника експерименталне и контролне групе (Л-Д). На основу добијених података може се закључити да је просечна вредност разлике оклузалног оптерећења код испитаника експерименталне групе $21,6\% \pm 14,9\%$, док је код испитаника контролне групе $10,2\% \pm 9,0\%$. Будући да су варијансе субпопулација у погледу зависне варијабле хете-

рогене ($F=8,41$; $p<0,01$), за утврђивање значајности разлика (Л-Д) између испитаника експерименталне и контролне групе коришћен је модификован Студентов t -тест ($t=2,773$; $p<0,02$), који сутерише да има смисла прихватити хипотезу да су просечне вредности субпопулација у погледу те разлике статистички значајно различите.

Табела 4 приказује резултате путање (трајекторијума) центра оклузалних сила (COF) од првог контакта зуба до највеће интеркуспације у милиметрима. На основу података добијених анализом оклузограма можемо закључити да је просечна вредност трајекторијума COF код испитаника експерименталне

ТАБЕЛА 1. Оптерећење оклузалног комплекса с леве стране.

TABLE 1. Occlusal force on the left side.

Група Group	Статистички параметри за обележје Л (%) Statistical data for L (%)					
	Број испитаника Number of patients	Просечна вредност Mean value	SD	SE	Левенов F тест и вероватноћа (p) Lewen F test and probability (p)	t-тест и вероватноћа (p) t-test and probability (p)
Експериментална Experimental	15	52.7	13.0	3.4	$F=9,87$ $p<0,01$	$t=1,178$ $p>0,05$
Контролна Control	42	49.6	6.8	1.1		

ТАБЕЛА 2. Оптерећење оклузалног комплекса са десне стране.

TABLE 2. Occlusal force on the right side.

Група Group	Статистички параметри за обележје Д (%) Statistical data for D (%)					
	Број испитаника Number of patients	Просечна вредност Mean value	SD	SE	Левенов F тест и вероватноћа (p) Lewen F test and probability (p)	t-тест и вероватноћа (p) t-test and probability (p)
Експериментална Experimental	15	47.3	13.0	3.4	$F=9,87$ $p<0,01$	$t=1,178$ $p>0,05$
Контролна Control	42	50.4	6.8	1.1		

ТАБЕЛА 3. Разлика оптерећења леве и десне стране оклузалног комплекса (Л-Д) код испитаника експерименталне и контролне групе.

TABLE 3. The difference of occlusal force between the left and right side (L-D) of the patients in the experimental and control group.

Група Group	Статистички параметри за обележје Л-Д (%) Statistical data for L-D (%)					
	Број испитаника Number of patients	Просечна вредност Mean value	SD	SE	Левенов F тест и вероватноћа (p) Lewen F test and probability (p)	t-тест и вероватноћа (p) t-test and probability (p)
Експериментална Experimental	15	21.6	14.9	3.85	$F=8,41$ $p<0,01$	$t=2,773$ $p<0,02$
Контролна Control	42	10.2	9.00	1.39		

ТАБЕЛА 4. Путања (трајекторијум) центра оклузалних сила (COF) од првог контакта зуба до највеће интеркуспације.

TABLE 4. Trajectory of the centre of occlusal forces (COF) from the first contact to maximal intercuspatation.

Група Group	Статистички параметри за обележје COF (mm) Statistical data for COF (%)					
	Број испитаника Number of patients	Просечна вредност Mean value	SD	SE	Левенов F тест и вероватноћа (p) Lewen F test and probability (p)	t-тест и вероватноћа (p) t-test and probability (p)
Експериментална Experimental	15	67.30	24.4	6.31	$F=1,07$ $p>0,05$	$t=1,854$ $p>0,05$
Контролна Control	42	55.4	20.0	3.09		

групе $67,3 \pm 24,4$ mm, док је код испитаника контролне групе $55,4 \pm 20,0$ mm. Статистички значајних разлика у добијеним резултатима између испитаних група није било ($t=1,854$; $p>0,05$).

У табели 5 је приказан број антагонистичких парова зуба у контакту у интеркуспалном положају (*Ikp*) мандибуле. На основу података из анализе *T-Scan II* оклузограма може се закључити да је просечан број антагонистичких парова зуба у *Ikp* мандибуле код испитаника експерименталне групе $10,5 \pm 2,3$ зуба, док је код испитаника контролне групе $11,0 \pm 1,5$ зуба. Статистички значајних разлика у добијеним резултатима између испитаних група није било ($t=0,801$; $p>0,05$).

Табела 6 приказује резултате испољавања јачине оклузалне силе зуба антагониста у интеркуспалном положају мандибуле према проценту максималне силе. На основу података добијених анализом дводимензионалног оклузограма може се закључити да је проценат највеће оклузалне силе код испитаника експерименталне групе $96,9 \pm 3,6\%$, док је код испита-

ника контролне групе $97,0 \pm 2,6\%$. У добијеним резултатима између испитаних група није било статистички значајних разлика ($t=0,124$; $p>0,05$).

Графикон 1 приказује положај *COF* у *Ikp* мандибуле у односу на бело (Б) и сиво (С) елиптично поље. Центар оклузалних сила *COF* код 12 испитаника експерименталне групе (80%) налазио се у сивом пољу, док је у контролној групи забележен код 26 испитаника (62%). *COF* се у центру белог елиптичног поља налазио код три испитаника са бруксизмом (20%) и 16 испитаника без бруксизма (38%). Није било статистички значајних разлика између резултата испитаника експерименталне и контролне групе у заступљености *COF* С и *COF* Б ($\chi^2=1,63$; $p>0,05$).

ДИСКУСИЈА

За анализу оклузије у овом истраживању коришћен је изузетно софистициран метод компјутер-

ТАБЕЛА 5. Број антагонистичких парова зуба у контакту у интеркуспалном положају мандибуле.

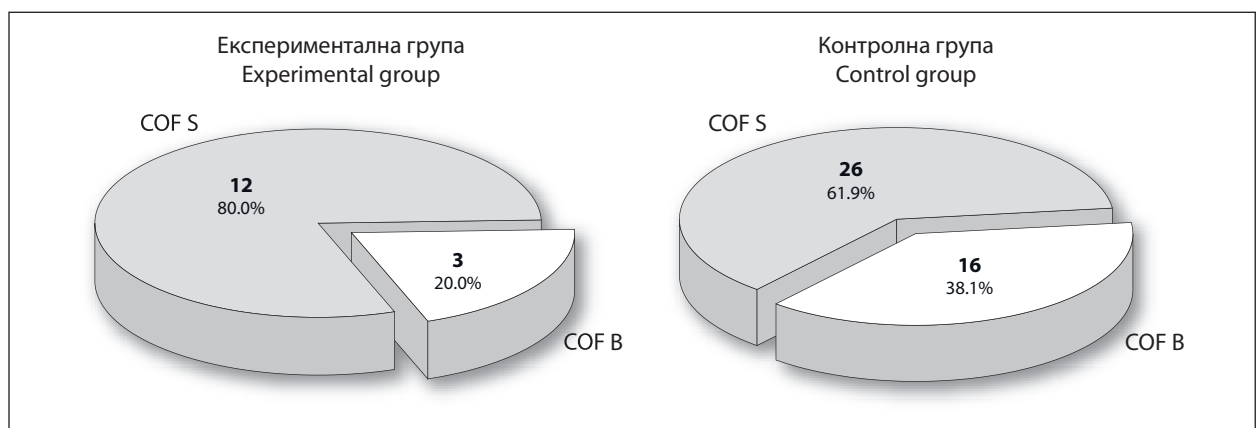
TABLE 5. Number of the antagonistic tooth contacts in the intercuspal position of the mandible.

Група Group	Статистички параметри за обележје броја антагонистичких парова зуба у контакту Statistical data for number of antagonistic tooth contacts					
	Број испитаника Number of patients	Просечна вредност Mean value	SD	SE	Левенов <i>F</i> тест и вероватноћа (<i>p</i>) Lewen <i>F</i> test and probability (<i>p</i>)	<i>t</i> -тест и вероватноћа (<i>p</i>) t-test and probability (<i>p</i>)
Експериментална Experimental	15	10.5	2.3	0.59	$F=7.48$ $p>0.05$	$t=0.801$ $p>0.05$
Контролна Control	42	11.0	1.51	0.23		

ТАБЕЛА 6. Јачина оклузалне силе зуба антагониста у интеркуспалном положају мандибуле према максималној сили.

TABLE 6. Occlusal force of the antagonistic tooth during maximal intercuspal position of the mandible.

Група Group	Статистички параметри за обележје максималне силе (%) Statistical data for occlusal force during maximal intercuspal position (%)					
	Број испитаника Number of patients	Просечна вредност Mean value	SD	SE	Левенов <i>F</i> тест и вероватноћа (<i>p</i>) Lewen <i>F</i> test and probability (<i>p</i>)	<i>t</i> -тест и вероватноћа (<i>p</i>) t-test and probability (<i>p</i>)
Експериментална Experimental	15	96.91	3.62	0.94	$F=0.055$ $p>0.05$	$t=0.124$ $p>0.05$
Контролна Control	42	97.02	2.59	0.40		



ГРАФИКОН 1. Центар оклузалних сила (*COF*) у интеркуспалном положају мандибуле у односу на бело (Б) и сиво (С) елиптично поље.

GRAPH 1. Center of occlusal force (*COF*) in the intercuspal position of the mandible in relation to the white (B) and grey (S) elliptic field.

ског скенирања оклузије (*T-Scan II*) у односу на класични метод помоћу оклузалних показатеља, који даје само визуелне податке о броју и јачини контаката. Крајем 1986. и током 1987. године Манес (*Mannes*) [14-16] је развио нов компјутерски систем који омогућава бележење оклузалних контаката коришћењем времена као примарне дијагностичке варијабле. С овим новим системом, који је по аутору назван *T-Scan* (*Tekscan Inc., Boston, MA, USA*), било је могуће забележити контакте у интеркуспалном положају мандибуле, односно број контаката и време њиховог трајања, као и релативну јачину. Манес [14], Мизуи (*Mizui*) и сарадници [17], Лајонс (*Lyons*) и сарадници [18], Хсу (*Hsu*) и сарадници [19], као и Гонсалес (*Gonzales*) и сарадници [20] истичу велике потенцијале система у клиничкој дијагностици и оклузалној терапији због велике прецизности при бележењу контаката у положају максималне интеркуспације. Моини (*Moini*) и Неф (*Neff*) [21] су код студената Универзитета Џорџтаун (*Georgetown University*) поредили оклузалне контакте на зубима 11, 12, 31 и 41 маркиране индикатор-фолијама и *T-Scan* системом. Резултати су показали стопроцентну тачност и репродуктивност свих контаката забележених *T-Scan* системом. Моини и Неф [21], као и Керстајн (*Kerstein*) [22] су у својим испитивањима истicali предност *T-Scan* система у односу на друге и препоручивали га за клиничку примену у дијагностиковању оклузалних поремећаја.

Керстајн [23], испитујући контакте у *Iкр* мандибуле на фиксним зубним надокнадама, истиче предност *T-Scan II* система компјутерске анализе оклузије због могућности мерења оклузалних сила и приказа њихове дистрибуције дуж зубног лука током времена. На тај начин систем омогућаје објективно бележење уравнотежености или неуравнотежености оклузије, те се тако искључује субјективна процена на основу класичних оклузалних маркера у боји.

Манес и Подолоф (*Podoloff*) [15] су, анализирајући оклузију на великом броју испитаника, дошли на идеју да се у програмски пакет *T-Scan* система унесу вредности момената сила контаката зуба у завршном положају мандибуле. Тако су у дводимензионални оклузограм унета и два елиптична поља (бело и сиво), како би се резултати компјутерског скенирања оклузалних сила могли аутоматски поредити са тим референтним вредностима. Мања елипса, беле боје, ограничава поље унутар којег ће се с вероватноћом од 68% наћи при максималној интеркуспацији *COF* особе са уравнотеженом оклузијом. Сива, већа, елипса ограничава поље којем одговара вероватноћа од 95%. Уколико се *COF* испитиване особе нађе унутар тог поља, то указује на оклузалну неравнотежу. Мизуи [17] је са својим тимом успео да квантификује вредности моментна сила у *Iкр* мандибуле. Лазић [24, 25], примењујући *T-Scan* компјутеризовани систем од 1999. године, 2001. године истиче његову широку клиничку примену (у анализи оклузије код фиксних надокнада на природним зубима и имплантима, код покретних зубних надокнада, испуна и у анализи оклузије код особа са краниомандибулним дисфункцијама – *CMD*) и објективност у односу на уобичајен начин анализе оклузије маркерима у боји, који не дају довољно важних података о стању оклузалног комплекса.

T-Scan II компјутерска анализа оклузије примењена у овом истраживању дала је значајне податке о стању оклузалног комплекса код испитаника са бруксизмом и без њега, као и о улози одређених оклузалних фактора у етиологији бруксизма. Резултати компјутерске анализе оклузије у овој студији недвосмислено указују на то да поремећај равнотеже оклузалних сила, односно разлика у дистрибуцији сила на левој и десној страни зубика које су изазване разним оклузалним факторима (губитак зуба, малоклузије) може директно да се доведе у везу са знацима и симптомима бруксизма код испитаника експерименталне групе. Поређењем резултата компјутерске анализе оклузије закључено је да је дистрибуција оптерећења између леве и десне стране зубика у експерименталној групи знатније поремећена од дистрибуције оптерећења у контролној групи, на шта указују значајне разлике у параметрима разлике оптерећења (*Л-Д*) и позиција центра оклузалних сила (*COF*) у завршном оклузалном положају мандибуле.

Према саопштењима Еша (*Ash*) и Рамфјорда (*Ramfjord*) [26] из 1995. године, те Оксона (*Okeson*) [1] из 1998. године, стабилност и функционална вредност природне оклузије нису условљене идеалним односом и бројем зуба, нити апсолутним складом између кондилних путања, инцизалне путање и инклинације квржица. Стабилну, физиолошки оптималну оклузију одликују, међутим, апсолутна равнотежа силе која делује на зубе, њихова потпорна ткива и зглобове вилица у току разних функција орофацијалног система, односно здравље свих структура овог система. Резултати овог истраживања показују да је поремећена равнотежа силе која делује на зубе, њихова потпорна ткива и остала ткива орофацијалног система утврђена код испитаника са бруксизмом. Очигледне, статистички значајне разлике оптерећења између стране зубика која се користи за парафункционалну активност – бруксо-страна (разлика *Л-Д*) и друге стране управо упућују на такав закључак. Разлика у оптерећењу леве (*Л*) и десне (*Д*) стране у односу на укупно оптерећење код испитаника са бруксизмом је $21,6 \pm 15\%$, док је код испитаника без бруксизма разлика $10,2 \pm 9\%$ ($t=2,773$; $p<0,02$). Поремећај равнотеже оклузалних сила огледа се и у ексцентричном положају *COF* према сивом и белом елиптичном пољу на оклузограму *T-Scan II*, што је забележено у експерименталној групи. Код испитаника са бруксизмом положај *COF* у односу на сиво поље било је 80%, док је код испитаника контролне групе 62%. Без обзира на то што није утврђена статистички значајна разлика ($\chi^2=1,629$; $p>0,05$) положаја *COF* у односу на центар елиптичних поља, разлика у резултатима ипак указује на очигледно неуравнотежено оптерећење оклузије код бруксиста.

Осим разлике у положају *COF* добијене су и значајне разлике у трајекторијуму (путањи) *COF* у функцији времена од тренутка првог контакта до највеће *Iкр*. Како све више зуба долази у контакт, тако линија прати дистрибуцију сила контаката и приближава се центру елипсе. Трајекторијум *COF* за испитанике са бруксизмом је $67,3 \pm 24,4 \text{ mm}$, док је за испитанике контролне групе $55,4 \pm 20 \text{ mm}$ ($t=1,854$, $p>0,05$). Испитивање показује да је трајекторијум *COF* у времену

од првог контакта до највеће *Iкр* код бруксиста продужен, нерегуларног смера и правца, за разлику од испитаника контролне групе. Ово се може директно довести у везу са стањем оклузионог комплекса код бруксиста, односно са постојањем оклузалних сметњи и превремених контаката у пределу задњих молара (нарочито других молара) који дуже усмеравају мандибулу у уобичајени *Iкр*, што је у складу са налазима истраживања Руа (*Rugh*) и сарадника [7].

За разлику од бројних студија које наводе улогу одговарајућих оклузалних сметњи (медиотрузијске, ретрузијске), односно одређеног положаја мандибуле, тј. дисгнатија мандибуле (отворен и укрштен загрижај) у етиологији бруксизма, или, пак, потпуно негирају њихов утицај, ова студија је показала да се бруксизам не може директно повезати с одређеном оклузалном дисхармонијом. Међутим, неравнотежа оклузалних сила која може бити последица одређених оклузалних дисхармонија има значајну улогу у настанку бруксизма, на шта указују и резултати студија Кро-Пулсена (*Krogh-Poulsen*) [4], Атанасија (*Attanasio*) [6] и Кларка (*Clarke*) и Таунсенда (*Townsend*) [12].

T-Scan II истраживања су показала да број и интензитет контаката, као и време потребно за успостављање највеће интеркуспације после првог контакта зуба нису елементи који се могу значајно довести у везу са настанком бруксизма. Ове налазе поткрепљују и истраживања физиолошке оклузије Оксона [1] из 1998. године, која показују да су број и интензитет контаката зуба код особа са природном оклузијом индивидуално различити и да нису пресудни за функционисање и ефикасност масикаторног органа. Међутим, дистрибуција контаката, односно сила које се преко њих преносе на зубе, потпорни апарат и остале компоненте орофацијалног система од посебног су значаја за функционалну ефикасност овог система. Управо су ова истраживања потврдила да неравнотежа сила које делују на зубик, која је очигледна код особа са бруксизмом, јасно указује да бруксизам представља потенцијалну опасност за здравље свих структура орофацијалног система. Истраживања у овом раду свакако поткрепљују чињеницу да оклузални фактор можда није иницирајући, али је свакако један од перпетуирајућих фактора у клиничкој слици бруксизма, што је у складу са ставовима Оксона [1]. Зато је рано и правилно дијагностиковање ноћних парафункцијских активности мандибуле значајан предуслов за правовремену заштиту структура орофацијалног система од деструктивног дејства бруксизма.

ЗАКЉУЧАК

Компјутерском анализом оклузије забележене су значајне разлике у дистрибуцији оптерећења бруксо-стране са не-бруксо страном између испитаника експерименталне и контролне групе. На основу резулта-

та студије може се закључити да оклузални фактор можда није примарни, али има велики значај у настанку бруксизма и никако се не сме занемарити.

ЛИТЕРАТУРА

- Okeson JP. Management of Temporomandibular Disorders and Occlusion. 4th edition. St. Louis: Mosby; 1998.
- Carlsson GE, Magnusson T. Behandlung Temporomandibularer Funktionsstoerungen in der Praxis. Berlin: Quintessenz Verlags-GmbH; 2000.
- Ramfjord S, Ash M. Occlusion. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1983.
- Krogh-Poulsen WG. Occlusal disharmonies and dysfunction of the stomatognathic system. Dent Clin North Am 1966; 10:627-35.
- Ramfjord S, Bruxism: A clinical and electromyographic study. J Am Dent Assoc 1961; 62:21-8.
- Attanasio R. Die Behandlung des naechentlichen Bruxismus. Dental-Report 1991/II: Kiefergelenk-Erkrankungen und orofaciale Schmerzzustaende. Stuttgart: Medica Verlag; 1991. p.206-13.
- Rugh JD, Barhgi N, Drago CJ. Experimental occlusal discrepancies and nocturnal bruxism. J Prosthet Dent 1984; 51:548-53.
- Clark GT, Beemsterboer PJ, Rugh JD. Nocturnal masseter muscle activity and the symptoms of masticatory dysfunction. J Oral Rehabil 1981; 3:279-86.
- Maurice MO. Risk factors for sleep bruxism in the general population. American College of chest physicians. Chest 2001; 119:53-61.
- Ilnković N, et al. Spavanje od fiziologije do patologije. Svest, spavanje, snovi. Beograd: Institut za psihijatriju KC Srbije, Želind; 1999. p.209-42.
- Clarke NG, Townsend GC, Garey SE. Bruxing patterns in man during sleep. J Oral Rehabil 1984; 11:123-7.
- Clarke NG, Townsend GC. Distribution of nocturnal bruxing patterns in man. J Oral Rehabil 1984; 11:529-34.
- Stanišić-Sinobad D, et al. Zglobna veza mandibule sa kranijumom – normalna funkcija i poremećaji. Beograd: BMG – Beograd; 2001.
- Mannes WL, Benjamin M, Podoloff R, et al. Computerized occlusal analysis: a new technology. Quintessence Int 1986; 15(4):287-92.
- Mannes WL, Podoloff R. Distribution of occlusal contacts in maximum intercuspation. J Prosthet Dent 1989; 62:238-42.
- Mannes WL. Maximum intercuspation a computerized diagnosis. Restorative Dentistry 1990; 80(1):39-41.
- Mizui M, Nabeshima F, Tosa J, et al. Quantitative analysis of occlusal balance in the intercuspation position using the T-Scan system. Int J Prosthodontics 1994; 7:62-71.
- Lyons MF, Sharkey SW, Lamey PJ. An evaluation of the T-Scan computerized occlusal analysis system. Int J Prosthodontics 1992; 5:166-72.
- Hsu ML, Palla S, Gallo LM. Sensitivity and reliability of the T-Scan system for occlusal analysis. J Craniomandib Disorders: Facial and Oral Pain 1992; 6:17-23.
- Gonzales Sequeros O, Garrido Garcia VC, Garcia Cartagena A. Study of occlusal contact variability within individuals in a position of maximum intercuspation using T-Scan system. J of Oral Rehabil 1997; 24:287-90.
- Moini MR, Neff PA. Reproducibility of occlusal contacts utilizing a computerized instrument. Quintessence Int 1991; 22:357-60.
- Kerstein RB. Is patient confirmation an adequate indicator of occlusal adjustment completion? Dentistry Today, Occlusion 1997; 16:10.
- Kerstein R. Understanding and using the „Center of Force”. Dentistry Today 1998; 17:116-9.
- Lazić V. T-Scan II analiza okluзије. VII simpozijum protetičara Srbije. Gnatološki principi u stomatološkoј praksi, Zlatibor, 2001.
- Lazić V. T-Scan II u stomatološkoј praksi. Prvi kongres stomatologа Bosne i Hercegovine s internacionalnim učesćem. Sarajevo, BiH, 2001.
- Ash MM, Ramfjord S. Occlusion, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1995.

COMPUTERIZED OCCLUSAL ANALYSIS IN BRUXISM

Vojkan LAZIĆ¹, Aleksandar TODOROVIĆ¹, Slavoljub ŽIVKOVIĆ², Željko MARTINOVIĆ¹¹Clinic of Prosthodontics, School of Dentistry, Belgrade; ²Clinic of Cariology and Endodontics, School of Dentistry, Belgrade

INTRODUCTION Sleep bruxism as nocturnal parafunction, also known as tooth grinding, is the most common parasomnia (sleep disorder). Most tooth grinding occurs during rapid eye movement – REM sleep. Sleep bruxism is an oral habit characterized by rhythmic activity of the masticatory muscles (m. masseter) that causes forced contact between dental surfaces during sleep. Sleep bruxism has been associated with craniomandibular disorders including temporomandibular joint discomfort, pulpalgia, premature loss of teeth due to excessive attrition and mobility, headache, muscle ache, sleep interruption of an individual and problems with removable and fixed denture. Basically, two groups of etiological factors can be distinguished, viz., peripheral (occlusal) factors and central (pathophysiological and psychological) factors. The role of occlusion (occlusal discrepancies) as the causative factor is not enough mentioned in relation to bruxism.

OBJECTIVE The main objective of this paper was to evaluate the connection between occlusal factors and nocturnal parafunctional activities (occlusal disharmonies and bruxism).

METHOD Two groups were formed – experimental of 15 persons with signs and symptoms of nocturnal parafunctional activity of mandible (mean age 26.6 years) and control of 42 persons with no signs and symptoms of bruxism (mean age 26.3 yrs.). The computerized occlusal analyses were performed using the T-Scan II system (Tekscan, Boston, USA). 2D occlusograms were analyzed showing the occlusal force, the center of

the occlusal force with the trajectory and the number of antagonistic tooth contacts.

RESULTS Statistically significant difference of force distribution was found between the left and the right side of the arch (L%-R%) ($t=2.773$; $p<0.02$) in the group with bruxism. The difference of the centre of occlusal force - COF trajectory between the experimental and control group was not significant, but the trajectory of COF was longer in the group of bruxists ($67.3\pm24.4\text{mm}$). In addition, the significant difference of COF position in relation to the center of the elliptic fields was not found in bruxists ($\chi^2=1.63$; $p>0.05$), but obtained results directly revealed uneven distribution of the occlusal forces which caused the excessive attrition and mobility of tooth.

CONCLUSION Our study failed to find direct correlation between occlusal factors and bruxism, so they are basically contributing factors.

Key words: bruxism; occlusion; T-Scan II analysis

Vojkan LAZIĆ
Klinika za stomatološku protetiku
Rankeova 4, 11000 Beograd
Tel.: 011 2433 433
E-mail: lazicvid@eunet.yu

АУТОМАТСКО КОНТИНУИРАНО МЕРЕЊЕ КРВНОГ ПРИТИСКА КОД ЗДРАВЕ ДЕЦЕ ПРЕДШКОЛСКОГ УЗРАСТА

Душан ПАРИПОВИЋ, Амира ПЕЦО-АНТИЋ

Универзитетска дечја клиника, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Аутоматско континуирано мерење крвног притиска у току 24 часа (АМКП) је важан метод у откривању хипертензије, одређивању степена њене тежине и праћењу ефекта антихипертензивне терапије. Нормалне вредности крвног притиска код деце телесне висине између 100 и 120 *cm* још нису одређене. Циљ овог истраживања је био да се одреде референтне вредности крвног притиска у току 24 часа код здраве деце предшколског узраста чија је телесна висина 100-120 *cm*. У испитивању је учествовало 40 здраве деце (26 дечака), узраста од четири године до шест година и телесне висине између 95 и 125 *cm*, код којих је класичним аускултаторним методом измерен нормалан крвни притисак. Мерење 24-часовног крвног притиска је вршено апаратом (*SpaceLabs 90207*) с одговарајућом манжетном на недоминантној руци. Вредности 24-часовног средњег систолног, односно дијастолног крвног притиска (СКП/ДКП) за дечаке и девојчице биле су $104\pm6/63\pm5$ и $102\pm5/62\pm2$ *mm Hg*. Средњи дневни СКП/ДКП за дечаке и девојчице били су $108\pm6/67\pm5$ и $105\pm5/66\pm1$ *mm Hg*. Средњи ноћни СКП/ДКП за дечаке и девојчице били су $98\pm6/56\pm5$ и $97\pm7/56\pm4$ *mm Hg*. Дистрибуција АМКП добијена овом студијом може послужити као прелиминарна референца. Дистрибуција 24-часовног крвног притиска добијена овом студијом представља део ширег испитивања чији је циљ да се одреде нормалне вредности АМКП код здраве деце телесне висине 100-120 *cm*.

Кључне речи: аутоматско континуирано мерење крвног притиска; здрава деца

УВОД

Рано постављање дијагнозе хипертензије омогућава благовремену примену терапије ради превенције компликација хипертензије и оштећења циљних органа. Аутоматско континуирано мерење крвног притиска је неинвазивни метод интермитентног надзора крвног притиска који је развијен пре три деценије. У последњој деценији постао је важан метод у откривању хипертензије, одређивању степена њене тежине и праћењу ефекта антихипертензивне терапије код деце и одраслих особа [1-5]. Клиничка примена овог метода код деце била је отежана због недостатка референтних вредности. Нормалне вредности крвног притиска за децу телесне висине мање од 120 *cm* су још непознате, јер нису објављени резултати испитивања на довољном великом броју здраве деце.

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се процене референтне вредности крвног притиска аутоматским континуираним мерењем крвног притиска код деце предшколског узраста чија је телесна висина између 100 и 120 *cm*.

МЕТОД РАДА

Истраживање је обављено на Универзитетској дечјој клиници у Београду. Предмет истраживања је било аутоматско континуирано мерење крвног притиска (АМКП) у току 24 часа осцилометријским методом. У студију су укључена здрава деца која нису имала болести које би утицале на крвни притисак и која нису узимала лекове који би могли утицати на крвни притисак. У испитивању је учествовало 40 ис-

питаника нормалног крвног притиска (26 дечака), узраста од четири године до шест година и телесне висине између 95 и 125 *cm* (аускултаторни крвни притисак је мерен пре АМКП). Током АМКП деца су наставила своје уобичајене активности, а истовремено се водио дневник физичких активности и емотивног статуса.

Крвни притисак је мерен на недоминантној руци апаратом (*SpaceLabs 90207*) с одговарајућом величином манжетне. Апарат је програмиран да мери крвни притисак на сваких 15 минута у току дневног периода (6-22 *h*), јер се тада очекују и веће варијације крвног притиска, и на сваких 30 минута у току ноћног периода (22-6 *h*). Тачност и прецизност апарата је проверавана мерењем крвног притиска сфигмоманометром пре сваког АМКП. Мерење крвног притиска код АМКП врши се применом осцилометријског метода за систолни и средњи артеријски притисак, док се дијастолни притисак добија као резултат примене различитих алгоритама.

Апарат има способност да процени погрешна мерења (пулсни притисак мањи од 20 *mm Hg* или фреквенција рада срца мања од 40 откуцаја у минути) и да их изостави приликом израчунавања просечних вредности. Ако неки од параметара није коректно измерен, мерење се понављало после два минута. У студију су укључени испитаници са више од 40 успешних мерења у току 24 часа. Пре почетка 24-часовног мерења крвног притиска деци и родитељима је објашњен принцип рада уређаја и неопходност опуштања руке у тренутку мерења.

Снимани су систолни крвни притисак (СКП), дијастолни крвни притисак (ДКП), средњи артеријски притисак и фреквенције рада срца, а потом су преведени у програм АМКП, који је намењен за израчунавање средњих дневних, ноћних и 24-часовних вредности. Ноћно снижење вредности крвног притиска

изражено као проценат средњих дневних вредности крвног притиска је израчунат по формули: (средњи дневни КП - средњи ноћни КП) $\times$ 100% / средњи дневни КП. За статистичку обраду података примењен је статистички пакет *SPSS for Windows*. Вредности су приказане као средње вредности и стандардна девијација (*SD*). За поређење значајности разлика континуираних варијабли коришћен је Студентов *t*-тест.

РЕЗУЛТАТИ

Сви испитаници су добро прихватили мерење које је обављено. Због своје мале тежине (350 g) и тихих операција, апарат није сметао деци током дана, али је пет испитаника било узнемирено током ноћи. Већина испитаника је добро подносила мерења, али се код два детета појавила уртикаријална реакција на месту манжетне. У просеку је било 60 успешних мерења, док је средња успешност мерења била 79%. Оваква успешност мерења може се објаснити утицајем физичке активности на мерење крвног притиска који је код деце предшколског узраста донекле и очекиван и поред добре сарадње деце. Пет испитаника су искључена из студије због непотпуних резултата. Неуспешна мерења била су последица неодговарајуће сарадње са два детета, док је код других испитаника неуспех био последица неисправности батерија, односно техничких проблема.

Дечаци су у просеку били виши од девојчица, мада та разлика није била статистички значајна (ТВ дечака 115 ± 6 cm, ТВ девојчица 111 ± 6 cm; $p > 0,05$), али је разлика између њихових телесних тежина била значајна (ТТ дечака 21 ± 4 kg, ТТ девојчица 19 ± 3 kg; $p < 0,05$). Даља евалуација је показала да између дечака и девојчица нема значајних разлика када су у питању дневне и ноћне вредности систолног крвног притиска, дијастолног крвног притиска, средњег артеријског притиска и фреквенције рада срца. Резултати мерења крвног притиска представљени као просечни резултати систолног и дијастолног притиска у току 24 часа, у току нормалних дневних активности и током спавања, као и вредности ноћног снижења крвног притиска добијене у нашој студији приказане су у табели 1.

ДИСКУСИЈА

И поред одличног слагања појединачних мерења крвног притиска сфигмоманометром и АМКП, средње вредности АМКП за здраву децу се ипак значајно разликују од вредности мерења крвног притиска сфигмоманометром. Дакле, за адекватно тумачење АМКП неопходне су референтне вредности за АМКП. На основу података европске мултицентричне студије (група од 1.141 здравог детета и адолесцента узраста од пет година до 21 године), референтне вредности за АМКП познате су само за децу телесне висине од 120 до 180 cm [6]. Потребно је даље истраживање да би се одредиле нормалне вредности крвног притиска код деце предшколског узраста чија је телесна висина између 100 и 120 cm.

У наведеној студији која је укључила здраву децу [6], ноћно снижење крвног притиска било је $13 \pm 6\%$ за систолни и $23 \pm 9\%$ за дијастолни крвни притисак. Ноћно снижење крвног притиска није зависило од узраста или телесне висине. Код наших испитаника ноћно снижење систолног и дијастолног притиска је у просеку било мање у односу на податке из наведене студије ($p < 0,01$). Разлика између дневних и ноћних вредности систолног крвног притиска, дијастолног крвног притиска и фреквенције рада срца је високо статистички значајна ($p < 0,01$). Забележен је циркадијални ритам обрасца крвног притиска: средњи СКП и ДКП били су виши током дана него током ноћи.

Примена амбулантног мониторинга крвног притиска има бројне предности, али и мана у односу на мерење крвног притиска сфигмоманометром. Мерења крвног притиска не зависе од истраживача, обављају се у уобичајеном окружењу и добро се подносе. Крвни притисак се мери током дужег временског периода (укључујући и период спавања), број мерења је велик, па је и прецизност у откривању хипертензије већа него код уобичајеног мерења крвног притиска сфигмоманометром [7-9]. Најчешће описане мане примене амбулантног мониторинга крвног притиска код деце односе се на високу цену апарата, губитак података из техничких разлога, нелагодност, лоше спавање и контактни дерматитис.

Прогностичка вредност амбулантног мониторинга крвног притиска можда и премашује уобичајено

ТАБЕЛА 1. Двадесетчетворочасовне, дневне и ноћне вредности аутоматског мерења крвног притиска за дечаке и девојчице (средња вредност и стандардна девијација).

TABLE 1. Twenty-four hour, day-time and night-time automatic blood pressure values in boys and girls (mean and standard deviation).

Параметри Parameters	24-часовне вредности 24 hour values		Дневне вредности Day-time values		Ноћне вредности Night-time values		Ноћно снижење вредности Night fall	
	Дечаци Boys	Девојчице Girls	Дечаци Boys	Девојчице Girls	Дечаци Boys	Девојчице Girls	Дечаци Boys	Девојчице Girls
СКП (mm Hg) SBP (mm Hg)	104 $\pm$ 6	102 $\pm$ 5	108 $\pm$ 6	105 $\pm$ 5	98 $\pm$ 6	97 $\pm$ 7	9 $\pm$ 3	8 $\pm$ 4
ДКП (mm Hg) DBP (mm Hg)	63 $\pm$ 5	62 $\pm$ 2	67 $\pm$ 5	66 $\pm$ 1	56 $\pm$ 5	56 $\pm$ 4	17 $\pm$ 6	15 $\pm$ 6
MAP (mm Hg)	78 $\pm$ 5	76 $\pm$ 3	81 $\pm$ 5	79 $\pm$ 4	72 $\pm$ 5	69 $\pm$ 3	10 $\pm$ 4	13 $\pm$ 5
ФС (откуцај/минут) HR (beat/minute)	92 $\pm$ 9	95 $\pm$ 5	97 $\pm$ 10	101 $\pm$ 5	82 $\pm$ 8	83 $\pm$ 6	15 $\pm$ 5	18 $\pm$ 6

СКП – систолни крвни притисак; ДКП – дијастолни крвни притисак; MAP – средњи артеријски притисак; ФС – фреквенција рада срца
SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure; MAP – mean arterial pressure; HR – heart rate

мерење крвног притиска сфигмоманометром јер примена овог метода отвара нове перспективе у одређивању нормалних вредности крвног притиска, нових критеријума за постављање дијагнозе и утврђивању тежине хипертензије, откривању хипертензије тзв. белог мантила и праћењу ефеката лечења артеријске хипертензије [10-13]. АМКП је постао користан метод у процени и праћењу хипертензије не само код одраслих особа, него и код деце. Учесници у нашој студији представљају здраву белу источноевропску популацију. Остаје да се утврди до којег степена резултати могу да се користе за децу одговарајућих телесних висина различитих раса.

ЗАКЉУЧАК

Дистрибуција АМКП добијена овом студијом може послужити као прелиминарна референца. Потребно је дизајнирати мултицентричну студију на великој групи здраве деце да би се добиле нормалне вредности АМКП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mancia G, Parati G. Experience with 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in hypertension. Proceedings of the annual scientific sessions of the American Heart Association. Anaheim, California, 1987. p.1134-40.

2. Portman RJ, Yetman RJ. Efficacy of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in children. *J Pediatr* 1991; 118:842-9.
3. Reichert H, Lindinger A, Frey O. Ambulatory blood pressure monitoring in healthy schoolchildren. *Pediatr Nephrol* 1995; 9:282-6.
4. Flynn JT. Impact of ambulatory blood pressure monitoring on the management of hypertension in children. *Blood Press Monit* 2000; 5:211-6.
5. Koch VH, Colli A, Saitio MI. Comparison between casual blood pressure and ambulatory blood pressure monitoring parameters in healthy and hypertensive adolescents. *Blood Press Monit* 2000; 5:281-9.
6. Soergel M, Kirschstein M, Busch C. Oscillometric twenty-four-hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: a multicenter trial including 1141 subjects. *J Pediatr* 1997; 130:178-84.
7. Loirat C, Azancot-Benisty A, Bossu C. Value of ambulatory blood pressure monitoring in borderline hypertension in the child. *Ann Pediatr* 1991; 39:381-6.
8. Mancia G, Parati G, Pomidossi G. Alerting reaction and rise in blood pressure during measurement by physician and nurse. *Hypertension* 1987; 9:209-15.
9. Sorof JM, Portman RJ. White coat hypertension in children with elevated casual blood pressure. *J Pediatr* 2000; 137:493-7.
10. Perloff D, Sokolow M, Cowan R. The prognostic value of ambulatory blood pressures. *JAMA* 1989; 249:2792-8.
11. White WB, Schulman P, McCabe EJ. Average daily blood pressure, not office blood pressure, determines cardiac functions in patients with hypertension. *JAMA* 1989; 261:873-7.
12. Staessen JA, Thijs L, Fagard B. Predicting cardiovascular risk using conventional ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA* 1999; 282:539-46.
13. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L. Target organ damage and non-dipping pattern defined by two sessions of ambulatory blood pressure monitoring in recently diagnosed essential hypertensive patients. *J Hypertens* 2001; 19:1539-45.

AMBULATORY BLOOD PRESSURE VALUES IN HEALTHY CHILDREN

Dušan PARIPOVIĆ, Amira PECO-ANTIĆ
University Children's Hospital, Belgrade

ABSTRACT

Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) is an important tool in the diagnosis and management of childhood hypertension. Normal ambulatory blood pressure (ABP) values in children with body heights between 100 and 120 cm have not been reported. The aim of the study was to establish the normal range of values for ABPM in these children. 24-hour ABPM was performed in 40 normotensive (auscultatory casual blood pressure was obtained before ABPM) subjects, aged from 4 to 6 years (26 males, 14 females) with body heights between 95 and 125 cm. ABPM was carried out on non-dominant arm using the oscillometric device (SpaceLab 90207) with appropriate cuff size. The monitor was programmed to measure BP every 15 min. during the day (6 a.m. to 10 p.m.) and every 30 min. during the night (10 p.m. to 6 a.m.). The mean daytime SBP/DBP in boys and girls was 108+/-6/67+/-5 and 105+/-5/66+/-1, respec-

tively. The mean nighttime SBP/DBP in boys and girls was 98+/-6/56+/-5 and 97+/-7/56+/-4, respectively. There was a significant difference between day and night readings of SBP, DBP and heart rate (nocturnal fall was observed). The distribution of ABP noted in this study could serve as preliminary reference. A multicenter study should be performed to provide normal ranges of ABP.

Key words: ambulatory blood pressure monitoring; healthy children

Dušan PARIPOVIĆ
Univerzitetska dečja klinika
Tiršova 10, 11000 Beograd
Tel.: 011 2060 765
E-mail: dusan.paripovic@udk.bg.ac.yu

ПРОМЕНА ВЕЛИЧИНЕ ГЛОМЕРУЛА ТОКОМ РАЗВОЈА БУБРЕГА ЉУДСКОГ ФЕТУСА

Марија ДАКОВИЋ-БЈЕЛАКОВИЋ¹, Слободан ВЛАЈКОВИЋ¹, Раде ЧУКУРАНОВИЋ¹,
Светлана АНТИЋ¹, Горан БЈЕЛАКОВИЋ², Дејан МИТИЋ³

¹Институт за анатомију, Медицински факултет, Универзитет у Нишу, Ниш;

²Катедра интерне медицине, Медицински факултет, Универзитет у Нишу, Ниш;

³Клиника за гинекологију и акушерство, Клинички центар Ниш, Ниш

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Припрему фетуса за постнатусни живот прате значајне морфолошке и функционалне промене бубрега. После завршетка процеса нефрогенезе, који се протеже од осме до 36. недеље гестације, бубрег садржи константан број нефрона, при чему зрелији, јукстамедуларни нефрони поседују већу филтрациону способност од примитивних, недовољно перфундованих, суперфицијалних нефрона.

Циљ рада Циљ рада је био да се израчуна просечан пречник гломерула у зонама кортекса бубрега у развоју и утврде периди њиховог најинтензивнијег раста, као и да се утврде разлике у величини гломерула између различитих зона кортекса.

Метод рада Анализирани су узорци бубрега 30 људских фетуса старости од четвртог до десетог лунарног месеца. Применом стереолошких метода израчунаван је просечан пречник гломерула у суперфицијалној, интермедијалној и јукстамедуларној зони кортекса бубрега.

Резултати Гломерули у суперфицијалној зони кортекса су најмање величине. Њихов просечан пречник се постепено повећава од четвртог ($0,057 \pm 0,004 \text{ mm}$) до десетог лунарног месеца ($0,082 \pm 0,004 \text{ mm}$), уз високу статистички значајну корелацију са гестацијском старашћу ($r=0,755$; $p<0,01$). У интермедијалној зони просечан пречник гломерула се повећава од $0,081 \pm 0,004 \text{ mm}$ (четврти лунарни месец) до $0,096 \pm 0,004 \text{ mm}$ (десети лунарни месец) уз малу линеарну корелацију ($r=0,161$) са гестацијском старашћу. Највећи су јукстамедуларни гломерули. Њихов просечан пречник је током четвртог лунарног месеца био од $0,093 \pm 0,006 \text{ mm}$ до $0,101 \pm 0,004 \text{ mm}$. Код донесених плодова (десети лунарни месец) јукстамедуларни гломерули су лоптасте структуре чији је пречник $0,103 \pm 0,004 \text{ mm}$. Просечан пречник јукстамедуларних гломерула корелира малом и негативном корелацијом ($r=-0,032$) са гестацијском старашћу. У четвртом и петом месецу гестације утврђена је значајна разлика ($p<0,01$; $p<0,05$) између просечног пречника гломерула у различитим зонама кортекса бубрега.

Закључак Најмањи пречник имају гломерули суперфицијалне зоне, док су највећи гломерули распоређени јукстамедуларно. Током интраутеринског развоја повећава се просечан пречник гломерула у свим зонама, а најинтензивније у десетом лунарном месецу. Код млађих фетуса постоје значајне разлике у величини гломерула између суседних зона кортекса бубрега. С повећањем гестацијске старости губе се значајне разлике између гломерула на различитим нивоима кортекса.

Кључне речи: људски фетус; развој; гломерули; пречник; стереологија

УВОД

За раст и развој органа одговорна су два процеса: органогенеза – процес специфичне индукције и диференцијације ћелија – и матурација – процес у којем орган стиче своју морфолошку и функционалну зрелост. Органогенеза бубрега код човека је сложен процес с узастопном појавом пронефроса, мезонефроса и метанефроса. Пронефрос и мезонефрос су пролазне структуре са малим екскреционим капацитетом [1-3]. Метанефрос се развија у дефинитивни бубрег као резултат узајамног индуктивног дејства уретерног пупољка, епителног израштаја Волфовог (Wolff) канала, и метанефричког бластема, групе мезенхимних ћелија [4]. Уретерни пупољак утиче на диференцијацију метанефричког бластема и наставак нефрона, док метанефрички бластем доводи до раста и гранања уретерног пупољка од кога ће настати сабирни систем бубрега [5].

Уретерни пупољак настаје у петој недељи гестације као израштај доњег дела Волфовог канала у близини његовог ушћа у клоаку, а метанефрички бластем потиче од доњег дела нефрогеног низа [2, 6]. После продирања уретерног пупољка у метанефрички бластем, пупољак се шири у примарну карлицу бубре-

га, а затим дели на велике пехаре. Даљом дихотомном деобом ових структура развијају се мали бубрежни пехари и сабирни каналићи бубрега [7]. Продирање и дељење тубула из уретерног пупољка индукује пролиферацију и диференцијацију ћелија метанефричког бластема. Сваки нови тубул је на свом завршном делу проширен у ампулу и покривен кондензованим метанефричким ткивом [8, 9]. Мезенхимне ћелије се у непосредном контакту с врхом огранка сабирног тубула групишу, формирају централну шупљину (везикулу), а затим издужују и пролиферишу у тубуларну структуру у облику латиничног слова S. Део ове структуре у комуникацији са сабирним каналом постаје везујући сегмент, горњи крак учествује у стварању дисталног тубула, средњи део је основа будуће Хенлеове (Henle) петље и проксималног тубула, док доњи крак гради висцерални и паријетални лист Бауманове (Bowman) чауре [10, 11].

Упркос њеном значају, порекло васкулатуре нефрона није у потпуности јасно. После инвагинације реналне везикуле сигнали настали у ћелијама васкуларног жлеба доводе до привлачења ангиобласта или ендотелијумских ћелија у гломерул у развоју. Када се једном нађу у васкуларном жлебу, ендотелијумске ћелије подлежу митози и организују се у капила-

ре истовремено са ширењем гломерула. Гломерулска базална мембрана настаје од компоненти ванћелијског матрикса које су произвели ендотел и подоцити. Најзад, мезангијумске ћелије, или „гломерулски перицити”, такође се регрутују у гломерул, доприносећи стабилизацији гломерулског клупчета [12, 13].

Број гранања уретерног пупољка се разликује код различитих животињских врста. Код људске врсте око 20 генерација гранања индукује формирање око једног милиона нефрона. Гранање уретерног пупољка је центрифугално, са формирањем нових нефрона увек у периферној зони коре [10, 14]. Први нефрони почињу да се развијају у осмој недељи гестације. Најстарији, па стога и функционално најзрелији, нефрони налазе се уз кортикомедуларни спој, а најнезрелији на периферији кортекса, близу капсуле. Активно стварање нових нефрона завршава се између 32. и 36. недеље гестације, када нестају ампуле уретерног пупољка. Анатомска незрелост нефрона који су смештени ближе површини ишчезава током следећих неколико недеља. Даљи развој бубрега се после тог стадијума састоји једино од раста нефрона. Бубрег расте и повећава се на рачун повећања гломерула, количине васкуларног и везивног ткива и повећања и продужења тубула [1, 2].

Бубрези фетуса функционишу од трећег месеца интраутеринског живота. Урин који се ствара у бубрезима фетуса је хипотоничан, јер главну екскрециону функцију обавља постелица, али је стварање његове релативно велике запремине неопходно за нормалну хидратацију фетуса. Количина плодове воде зависи од функције бубрега фетуса. У средини трудноће мокраћа фетуса је главни извор настајања плодове воде, а гутање основни начин њеног одстрањења. Урин фетуса је главни извор плодове воде и у касној трудноћи. Било који фактор који ремети стварање урина фетуса може изазвати смањење запремине плодове воде и довести до деформитета у расту фетуса [15-18].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се применом стереолошких метода израчуна просечан пречник гломерула у зонама кортекса бубрега у развоју, утврде периоди њиховог најинтензивнијег раста, као и разлике у величини гломерула између различитих зона кортекса.

МЕТОД РАДА

Истраживање је обављено на узорцима бубрега 30 људских фетуса оба пола, старости од четвртог до десетог лунарног месеца, чија је темено-тртична дужина (ТТД) била од 96,4 до 361 *mm*. На уринском тракту фетуса нису уочене урођене аномалије које би могле утицати на стање испитиваног органа. Фетуси су сврстани у десет група према гестацијској старости (Табела 1). Старост фетуса је одређивана према датуму последње менструације и мерењем ТТД [19]. Узимајући у обзир чињеницу да је стварање нових нефрона најинтензивније између 15. и 24. недеље гестације, четврти, пети и шести лунарни месец су по-

ТАБЕЛА 1. Структура фетуса према старости, полу и темено-тртичној дужини.

TABLE 1. Distribution of fetuses by gestational age, sex and crown-rump length.

Лунарни месец Lunar month	Старост (недеље) Age (weeks)	Пол Sex		Темено-тртична дужина (<i>mm</i>) Crown-rump length (mm)
		Женски Female	Мушки Male	
<i>IVa</i>	12.1-14	1	2	96.40±6.07
<i>IVb</i>	14.1-16	1	2	130.80±8.70
<i>Va</i>	16.1-18	1	2	154.00±5.48
<i>Vb</i>	18.1-20	2	1	176.00±8.94
<i>VIa</i>	20.1-22	1	2	202.00±4.47
<i>VIb</i>	22.1-24	2	1	222.00±5.70
<i>VII</i>	24.1-28	3	-	243.00±9.75
<i>VIII</i>	28.1-32	1	2	268.00±13.87
<i>IX</i>	32.1-36	2	1	318.00±13.04
<i>X</i>	36.1-40	2	1	361.00±2.24

дељени на прву и другу половину (а и б), како би се што прецизније квантификовале промене гломерула у развоју. Оваквом поделом узорака групе су служиле као контрола једна другој.

Узорци ткива су узимани после обдукције са Клинике за патологију Медицинског факултета у Нишу. Фиксирани су у десетопоцентном неутралном формалдехиду, хистолошки класично обрађивани и калупљени у парафин. Пресеци дебљине од 5 μm бојењени су методом хематоксилин-еозин (HE). Узорци су анализирани светлосним микроскопом с екраном (Reichert Visopan) при увећању 400 пута. Кортекс бубрега је представљао референтни простор, који је подељен на три зоне: суперфицијалну, интермедијалну и јукстамедуларну. Унутар сваке зоне су праћене морфолошке одлике гломерула, израчунаван њихов пречник и анализирани резултати.

За стереолошко мерење је коришћен многонаменски тестни систем M42. Дужина кратке линије ($d=40 \mu m$) је била коришћена за калибрисање тестног система. Стереолошки параметри су одређивани посматрањем између 20 и 25 микроскопских поља по узорку. На површини тестног система су бројне тачке које су падале на гломеруле и број профила гломерула. На основу добијених података израчунавана је запреминска густина гломерула према формули

$$V_v = \frac{P_{[g]}}{P_t},$$

где је V_v запреминска густина, $P_{[g]}$ број тестних тачака које су падале на гломеруле, а P_t број тачака унутар референтног простора. Нумеричка густина гломерула је израчунавана према формули за танке резове, а по методи Вајбел-Гомеса (Weibel-Gomez),

$$N_v = \frac{k}{\beta} \left[\frac{(N_A)^3}{V_v} \right]^{\frac{1}{2}},$$

где је N_v нумеричка густина, N_A број профила гломерула на површини тестног система, V_v запреминска густина гломерула, k коефицијент корекције који за куглу има величину 1 и чијом се применом избегава да варијабилност честица узрокује одређену системску грешку, β обликовни коефицијент који за куглу износи 1,38. Просечна запремина гломерула је израчунавана према формули

$$\bar{V} = \frac{V_V}{N_V} [20].$$

Формула за просечан пречник гломерула изведена је из формуле за запремину лопте

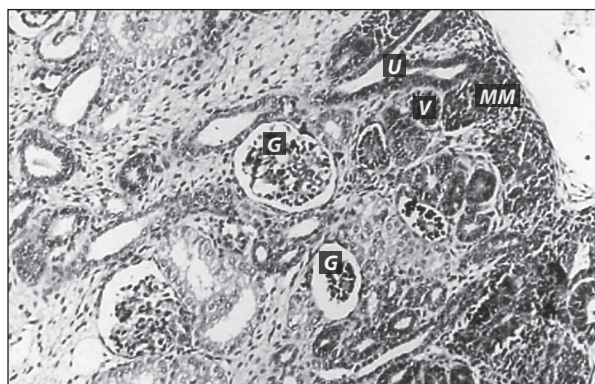
$$\bar{D} = 2 \times \sqrt[3]{\frac{3V}{4\pi}}.$$

Добијени подаци су статистички обрађивани. Израчунавани су средња вредност, стандардна девијација и 95-процентни интервал поверења. Статистички значајна разлика одређивана је применом Студентовог *t*-теста за мали независан узорак. Узајамна повезаност између просечног пречника гломерула и гестациске старости одређивана је применом Пирсоновог (*Pearson*) коефицијента линеарне корелације. Статистичке анализе рађене су помоћу програма *SPSS 10.0*.

РЕЗУЛТАТИ

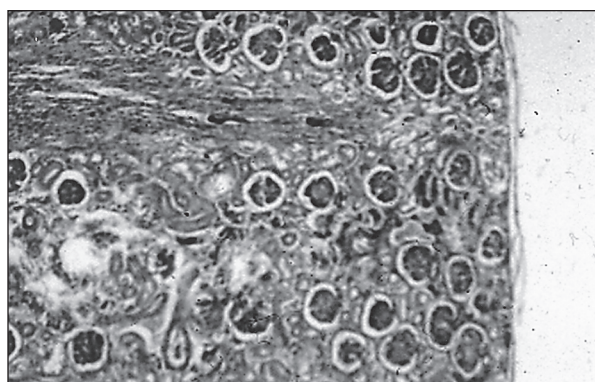
Бубрег фетуса се према хистолошким особинама разликује од зрелог бубрега. Нефрогена зона и хетерогеност нефрона су доминантне одлике бубрега током интраутеринског развоја. Гломерули се значајно разликују по облику и величини, а највећи број зрелих гломерула се налази уз кортикомедуларни спој. У раним фазама развоја (четврти лунарни месец) испод чауре бубрега налазе се широка нефрогена зона са кондензованим мезенхимом и три-четири реда незрелих нефрона у раним стадијумима развоја: везикуле и структуре у облику латиничног слова *S*. Јасно се уочавају слепи крајеви уретерног пупољка. Пупољак се дихотомно грана према периферији и индукује стварање нефрона. У дубини кортекса се налази непотпуни ред зрелијих, али малих гломерула. У пределу нејасне кортикомедуларне границе и дубоко у самој медули налазе се изразито крупни, зрели гломерули с јасном лобулацијом капиларног клупка и широким уринским простором (Слика 1). С повећањем гестациске старости и напредовањем нефрогенезе, нефрогена зона се све више истањује. Кортекс постаје значајно шири са наглашеном кортикомедуларном границом, а у њему се налази много старијих развојних облика нефрона: *S*-облици, гломерули у развоју и зрели гломерули. Јако велики гломерули нису запажени. Код донесених плодова (десети лунарни месец) нефрогена зона не постоји. Гломерули су распоређени у колоне, паралелно са током медуларних зрака. У свим зонама кортекса гломерули су добро диферентовани и у целини већи. Разлика у величини гломерула распоређених у дубини кортекса и гломерула распоређених суперфицијално није битно наглашена (Слика 2).

Вредности просечног пречника гломерула у зонама кортекса бубрега приказане су у табели 2. Најмањи просечан пречник имају гломерули у суперфицијалној зони. Њихов пречник се постепено повећава од $0,057 \pm 0,004 \text{ mm}$ (прва половина четвртог лунарног месеца) до $0,082 \pm 0,004 \text{ mm}$ (десети лунарни месец), са статистички значајним повећањем у односу на претходни период у десетом месецу ($p < 0,05$). У интермедијалној зони просечан пречник гломерула се пове-



СЛИКА 1. Бубрег фетуса у 13. недељи гестације. Испод капсуле бубрега се налази широка нефрогена зона: уретерни пупољак (U), метанефрички мезенхим (MM), везикуле (V). Зрели гломерули (G) се налазе у дубљим регионима (HE, $\times 200$).

FIGURE 1. Fetal human kidney at 13th week of gestation. Wide nephrogenic zone is seen near the surface of the kidney: ureteric bud (U), metanephric mesenchyme (MM), vesicle (V). Mature glomeruli (G) are located in the deeper regions (HE, $\times 200$).



СЛИКА 2. Кортекс бубрега новорођенчета у 40. недељи гестације (HE, $\times 100$).

FIGURE 2. Cortex of the newborn kidney at 40th week of gestation (HE, $\times 100$).

ћава од $0,081 \pm 0,004 \text{ mm}$ до $0,087 \pm 0,003 \text{ mm}$ током четвртог месеца, а затим статистички значајно смањује у првој половини петог месеца ($p < 0,05$). У последња три месеца гестације забележено је повећање њиховог пречника, статистички значајно у десетом месецу ($p < 0,01$), када је $0,096 \pm 0,004 \text{ mm}$. Највећи су јукстамедуларни гломерули. Њихов просечан пречник је током четвртог лунарног месеца од $0,093 \pm 0,006 \text{ mm}$ до $0,101 \pm 0,004 \text{ mm}$. Ови изразито велики гломерули у старијим групама нису идентификовани, због чега је забележено статистички значајно смањење просечног пречника гломерула у јукстамедуларној зони у првој половини петог месеца ($p < 0,05$) и благо смањење до седмог месеца. Од осмог лунарног месеца пречник јукстамедуларних гломерула се повећава до краја интраутеринског развоја плода, статистички значајно у десетом месецу ($p < 0,05$). Код донесених плодова јукстамедуларни гломерули су лоптасте структуре, чији је пречник $0,103 \pm 0,004 \text{ mm}$.

Просечан пречник суперфицијалних гломерула корелира високо статистички значајно ($p = 0,755$; $p < 0,01$) са гестациском старашћу (Графикон 1), док је корелација између пречника гломерула распоређених у интермедијалној зони и гестациске старости

ТАБЕЛА 2. Пречник гломерула у зонама кортекса бубрега фетуса (mm).
TABLE 2. Diameter of glomeruli in fetal kidney cortex zone (mm)

Лунарни месец Lunar month	Суперфицијална зона Superficial zone		Интермедијална зона Intermediate zone		Јукстамедуларна зона Juxtamedullar zone	
	$\bar{X} \pm SD$	95% CI	$\bar{X} \pm SD$	95% CI	$\bar{X} \pm SD$	95% CI
IVa	0.057±0.004	0.045-0.068	0.081±0.004##	0.070-0.092	0.093±0.006#	0.080-0.106
IVb	0.062±0.005	0.049-0.075	0.087±0.003##	0.079-0.093	0.101±0.004##	0.091-0.111
Va	0.060±0.002	0.056-0.064	0.073±0.007*#	0.057-0.090	0.087±0.004*#	0.078-0.097
Vb	0.060±0.004	0.050-0.071	0.077±0.006	0.062-0.092	0.083±0.006	0.069-0.096
VIa	0.061±0.004	0.052-0.070	0.067±0.006	0.053-0.081	0.081±0.006	0.068-0.095
VIb	0.062±0.004	0.051-0.073	0.068±0.006	0.053-0.083	0.076±0.003	0.068-0.084
VII	0.063±0.002	0.059-0.068	0.068±0.003	0.061-0.075	0.075±0.005	0.062-0.087
VIII	0.063±0.004	0.053-0.074	0.069±0.003	0.061-0.077	0.081±0.003#	0.072-0.089
IX	0.069±0.004	0.058-0.079	0.077±0.006	0.063-0.090	0.084±0.007	0.065-0.102
X	0.082±0.004*	0.072-0.092	0.096±0.004**#	0.087-0.105	0.103±0.004*	0.092-0.114

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ (Статистички значајна разлика у односу на претходну старосну групу)

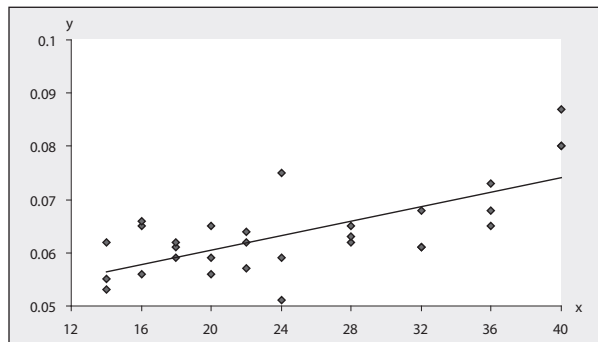
$p < 0,05$; ## $p < 0,01$ (Статистички значајна разлика у односу на перифернију кортексну зону)

$\bar{X}$ – средња вредност; SD – стандардна девијација; CI – интервал поверења

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ (Statistically significant difference compared to previous age group)

$p < 0,05$; ## $p < 0,01$ (Statistically significant difference compared to more peripheral cortex zone)

$\bar{X}$ – mean value; SD – standard deviation; CI – confidence interval



ГРАФИКОН 1. Узајамна повезаност (облик и степен зависности) просечног пречника суперфицијалних гломерула (y оса) и гестациске старости (x оса).

GRAPH 1. Correlation (shape and degree) between average diameter of the superficial glomeruli (y-axis) and gestational age (x-axis).

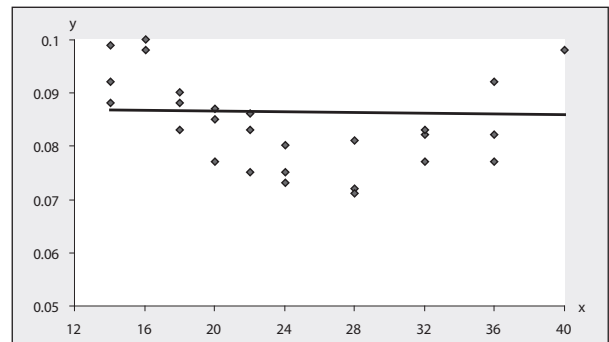
Једначина регресионе линије / Equation of regression line:

$$y = 0.0007x + 0.0469$$

Коефицијент линеарне корелације / Coefficient of linear correlation:

$$r = 0.755; p < 0.01$$

Коефицијент детерминације / Coefficient of determination: $R^2 = 0.5697$



ГРАФИКОН 3. Узајамна повезаност (облик и степен зависности) просечног пречника јукстамедуларних гломерула (y оса) и гестациске старости (x оса).

GRAPH 3. Correlation (shape and degree) between average diameter of the juxtamedullar glomeruli (y-axis) and gestational age (x-axis)

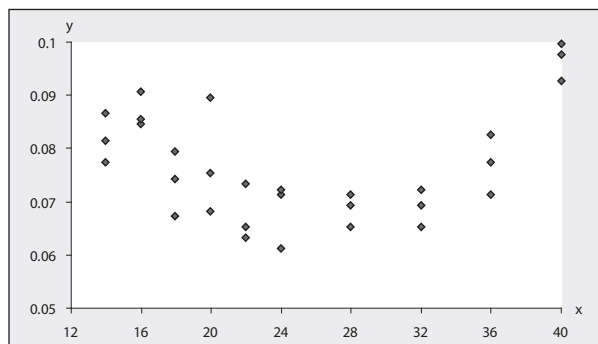
Једначина регресионе линије / Equation of regression line:

$$y = -4E-05x + 0.0873$$

Коефицијент линеарне корелације / Coefficient of linear correlation:

$$r = -0.032; p < 0.0$$

Коефицијент детерминације / Coefficient of determination: $R^2 = 0.0009$



ГРАФИКОН 2. Узајамна повезаност (облик и степен зависности) просечног пречника интермедијалних гломерула (y оса) и гестациске старости (x оса).

GRAPH 2. Correlation (shape and degree) between average diameter of the intermediate glomeruli (y-axis) and gestational age (x-axis)

Једначина регресионе линије / Equation of regression line:

$$y = 0.0002x + 0.0715$$

Коефицијент линеарне корелације / Coefficient of linear correlation:

$$r = 0.161; p < 0.0$$

Коефицијент детерминације / Coefficient of determination: $R^2 = 0.026$

мала ($p = 0,161$) (Графикон 2). Пречник јукстамедуларних гломерула показује малу и негативну корелацију ($p = -0,032$) са гестациском старашћу (Графикон 3).

У четвртог лунарном месецу постоји високо значајна разлика ($p < 0,01$) између вредности просечног пречника гломерула у суседним зонама кортекса бубрега и значајна разлика у првој половини петог месеца ($p < 0,05$). С повећањем гестациске старости губе се значајне разлике између пречника гломерула на различитим нивоима кортекса.

ДИСКУСИЈА

У литератури нема много података који квантифицирају развојне промене нефрона током живота фетуса. Запажања многих аутора показују да је једна од главних одлика бубрега фетуса изразит полиморфизам његових нефрона. Они се знатно разликују по облику и величини. Најупадљивија разлика је незре-

лост нефрона у суперфицијалној зони кортекса, као и разлика у величини гломерула на различитим нивоима кортекса.

Гончаревскаја (*Goncharevskaya*) и Длоуха (*Dlouha*) [21] су користили микродисекције да би поредили нефроне у суперфицијалној и јукстамедуларној зони кортекса у постнатусним бубрезима пацова. Суперфицијална зона пацова старих од два до пет дана садржала је почетне развојне стадијуме нефрона (везикуле и S-облике) и слепе крајеве сабирних тубула у развоју. Јукстамедуларна зона је садржала нефроне са зрелим гломерулима, проксималним и дисталним тубулима и Хенлеовим петљама. Јукстамедуларни нефрони су завршавали развој пре суперфицијалних.

Мекрори (*McCrorry*) [22] је упоређивао пречнике гломерула новорођенчета и одрасле особе. Средњи пречник гломерула новорођенчета (0,11 mm) је чинио једну трећину пречника гломерула одрасле особе (0,28 mm). Гломерули новорођенчета су се и међусобно разликовали по величини. Они најстарији, у јукстамедуларној зони, били су највећи, са просечним пречником од 0,129 mm, у интермедијалној зони просечан пречник је био 0,115 mm, док су најмањи гломерули били распоређени периферно са просечним пречником од 0,105 mm. Према резултатима истраживања овог аутора, разлике у димензијама гломерула на различитим нивоима кортекса су ишчезавале између 12. и 14. месеца, кад је пречник гломерула суперфицијалне и интермедијалне зоне био 0,168 mm, а јукстамедуларне 0,173 mm. За разлику од новорођенчета, величина гломерула код одраслих особа је приближно једнака у свим зонама кортекса. Резултати наше студије потврђују да код новорођенчета постоји разлика у величини гломерула на различитим нивоима кортекса, али указују на то да је она много значајнија током живота фетуса. Разлика између величине гломерула у зонама кортекса бубрега била је обрнуто пропорционална гестацијској старости.

Код младих фетуса су се у дубљим деловима кортекса и у самој медули налазили изразито велики, добро диферентовани гломерули, с јасном лобулацијом капиларне мреже. Они су доминантна одлика током четвртог лунарног месеца, док у каснијим периодима интраутеринског развоја нису запажени [23]. Осатанонд (*Osathanondh*) и Потер (*Potter*) [24] су их описали као абортивне форме које чине највише 1-2% укупног броја гломерула и не уочавају се у зрелом бубрегу. Порекло ових ненормалних гломерула је двојако. То су гломерули нефрона који, иако припојени за врхове грана уретерног пупољка, не напредују заједно с њима, или нефрони који се током развоја никада не припоје за уретерни пупољак који се грана. Развијају се уз другу, трећу и четврту генерацију гранања пупољка а ишчезавају када се ови тубули инкорпорирају у мале пехаре. Претпоставља се да ови гломерули представљају директне артериовенске анастомозе које у одређеним условима представљају главни пут бубрежне циркулације. То су први гломерули метанефроса, формирају се после мезонефросних и веома личе на њих. Гломерули мезонефроса су релативно велики у поређењу са гломерулима метанефроса, али их има мање [15].

Током живота фетуса постељица има главну улогу у одржању хомеостазе, док је хомеостазна улога бубрега незнатна. Проток крви кроз бубрег фетуса чини само 3-5% минутног волумена срца, док већи део крви протиче кроз постељицу (40-50%). Код одраслих особа бубрег прима 25-30% минутног волумена срца [6, 25]. Особина бубрега фетуса јесте неједнака расподела крви између кортекса и медуле. Прокрвљеност суперфицијалне зоне кортекса је слабија од интермедијарне и јукстамедуларне, што је вероватно у вези са центрифугалним развојем бубрега и центрипеталним моделом морфолошког сазревања нефрона. У суперфицијалне нефроне бубрега фетуса доспева мањи део укупног бубрежног протока крви, док код одраслог човека највећи део крви протиче управо кроз то подручје. Ове разлике не изненађују, јер су површније смештени незрелији нефрони, па захтевају мањи проток крви. С обзиром на то да је перфузијски притисак једнак у свим подручјима бубрега, мањи проток у површно смештеним нефронима упућује на већи ренални васкуларни отпор у овом слоју у поређењу са дубљим слојевима бубрега. Како ови нефрони постепено сазревају, интратенални васкуларни отпор се мења, тако да све више крви доспева у ова подручја [26, 27].

Функција метанефроса код фетуса се разликује од његове функције код одраслих људи. Гломерулска филтрација је мала у току живота фетуса и ограничена је малом капиларном површином. Гломерулска филтрација одражава филтрацију у сваком појединачном гломерулу, односно представља збирну функцију свих филтрирајућих гломерула. Њена апсолутна вредност се повећава са напредовањем гестације [28]. Функционални капацитет бубрега зависи од броја нефрона. С окончањем периода нефрогенезе, сваки бубрег садржи коначан број нефрона, при чему зрелији, јукстамедуларни нефрони поседују већу филтрациону способност од тек формираних, примитивних, недовољно перфундованих, суперфицијалних нефрона. Код недоношчади нефрогенеза се наставља и после рођења, тако да је повећање гломерулске филтрације делом резултат и те чињенице [29, 30].

Претпоставља се да разлике у величини гломерула могу да буду разлог за разлике у јачини гломерулске филтрације у појединачним гломерулима. Више вредности гломерулске филтрације требало би да се налазе у највећим, јукстамедуларним гломерулима. Значајно повећање пречника гломерула суперфицијалних нефрона и високо статистички значајна корелација с гестацијском старошћу указује на повећање бубрежне микроциркулационе мреже у овом подручју кортекса, што доприноси повећању суперфицијалног протока крви у односу на јукстамедуларни проток. Повећање укупне гломерулске филтрације већим делом може бити последица повећања гломерулске филтрације у гломерулима спољашњег кортекса током њиховог сазревања, док се у јукстамедуларним гломерулима повећава спорије.

Захваљујући центрифугалном моделу развоја бубрега и његовој хемодинамици, већи проценат бубрежног протока крви у раној фази развоја је усмерен ка јукстамедуларној кортексној зони. У току процеса са-

зревања повећавају се димензије свих делова нефрона. Значајно повећање димензија суперфицијалних гломерула доприноси повећању суперфицијалног протока крви у односу на јукстамедуларни проток. У процесу сазревања бубрега повећањем величине гломерула повећава се и перфузија појединачних гломерула и укупна филтрациона површина, а упоредо са тим укупни проток крви у бубрегу, те јачина гломерулске филтрације достиже адултни ниво [29].

ЗАКЉУЧАК

Најмањи пречник имају гломерули суперфицијалне зоне, док су највећи гломерули распоређени јукстамедуларно. Током интраутеринског развоја повећава се просечни пречник гломерула у свим зонама, а најинтензивније у десетом лунарном месецу. У млађем фетусном добу постоје значајне разлике у величини гломерула између суседних зона кортекса бубрега. Са повећањем гестациске старости губе се значајне разлике између гломерула на различитим нивоима кортекса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nigam SK, Aperia AC, Brenner BM. Development and Maturation of the Kidney. In: Brenner BM, editor. *The Kidney*. Philadelphia: WB Saunders Company; 1996. p.72-98.
2. Saxen L. Developmental and Cell Biology Series: Organogenesis of the Kidney. New York: Cambridge University Press; 1987.
3. Quaggin SE. Mammalian kidney development: molecules to treatment. *Fetal Maternal Med Rev* 2003; 14:309-27.
4. Hogan BL. Morphogenesis. *Cell* 1999; 96:225-33.
5. Dodge AH. Introduction: Review of microscopic studies on the fetal and neonatal kidney. *Microscopy research and technique* 1997; 39:205-10.
6. Gomez RA, Norwood VF, Tufro-McReddie A. Development of the kidney vasculature. *Microsc Res Tech* 1997; 39: 254-60.
7. Pohl M, Stuart RO, Sakurai H, Nigam SK. Branching morphogenesis during kidney development. *Annu Rev Physiol* 2000; 62: 595-620.
8. Glassberg KI. Normal and abnormal development of the kidney: A clinician's interpretation of current knowledge. *J Urol* 2002; 167: 2339-51.
9. Perantoni AO. Renal development: perspectives on a Wnt-dependent process. *Seminars in Cell & Developmental Biology* 2003; 14:201-08.
10. Wallner EI, Carone FA, Abrahamson DR, Kumar A, Kanwar YS. Diverse aspects of metanephric development. *Microsc Res Tech* 1997; 39:261-84.
11. Abrahamson DR. Glomerulogenesis in the developing kidney. *Seminars in Nephrology* 1991; 11:375-89.
12. Abrahamson DR, Robert B, Hyink DP, St John PL, Daniel TO. Origins and formation of microvasculature in the developing kidney. *Kidney International* 1998; 54(67):S7-S11.
13. Robert B, Abrahamson DR. Control of glomerular capillary development by growth factor/receptor kinases. *Pediatr Nephrol* 2001; 16:294-301.
14. Piscione TD, Rosenblum ND. The malformed kidney: disruption of glomerular and tubular development. *Clin Genet* 1999; 56:341-56.
15. Moritz KM, Wintour EM. Functional development of the meso- and metanephros. *Pediatr Nephrol* 1999; 13:171-8.
16. Vanderheyden T, Kumar S, Fisk NM. Fetal renal impairment. *Seminars in Neonatology* 2003; 8:279-89.
17. Brace RA, Ross MG. Amniotic fluid volume regulation. In: Brace RA, Hanson MA, Rodeck CH, editors. *Fetus and neonate-physiology and clinical applications*. Cambridge: Cambridge University Press; 1998. p.88-105.
18. Hotback U, Aperia AC. Molecular determinants of sodium and water balance during early human development. *Seminars in Neonatology* 2003; 8:291-9.
19. Patten BM. *Human Embryology*. 3th ed. New York: Mc Graw Hill; 1968.
20. Nyengaard JR. Stereologic methods and their application in kidney research. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:1100-23.
21. Goncharevskaya OA, Dlouha H. The development of various generations of nephrons during postnatal ontogenesis in the rat. *Anat Rec* 1975; 182:367-76.
22. McCrory WW. Embryonic Development and Prenatal Maturation of the Kidney. In: Edelmann CM, editor. *Pediatric Kidney Disease*. Boston: Little, Brown and Comp; 1978. p.3.
23. Daković-Bjelaković M. Razvojne karakteristike nefrona kod humanog fetusa [magistarski rad]. Niš: Medicinski fakultet; 1999.
24. Osathanondh V, Potter EL. Development of human kidney as shown by microdissection: IV. Development of tubular portions of nephrons 1966; 82:391-402.
25. Wintour EM, Alcorn D, Rockell MD. Development and function of the fetal kidney. In: Brace RA, Hanson MA, Rodeck CH, editors. *Fetus and neonate-physiology and clinical applications*. Cambridge: Cambridge University Press; 1998. p.3-56.
26. Almeida JR, Mandarim de Lacerda CA. Quantitative study of the comma-shaped body, S-shaped body and vascularized glomerulus in the second and third human gestational trimesters. *Early Human Development* 2002; 69:1-13.
27. Vainio S, Lin Y. Coordinating early kidney development: lessons from gene targeting. *Nat Rev Genet* 2002; 3:533-43.
28. McCance RA, Widdowson EM. Renal function before birth. In: Widdowson EM. *Studies in perinatal physiology*. 1st ed. Bath: Pitman Press; 1980. p.94-103.
29. Lumbers ER, Gibson KJ, Stevenson KM. Changes in renal function at birth. In: Brace RA, Hanson MA, Rodeck CH, editors. *Fetus and neonate-physiology and clinical applications*. Cambridge: Cambridge University Press; 1998. p.106-43.
30. Solhaug MJ, Bolger PM, Jose PA. The developing kidney and environmental toxins. *Pediatrics* 2004; 113(4):1084-91.

CHANGES OF THE GLOMERULAR SIZE DURING THE HUMAN FETAL KIDNEY DEVELOPMENT

Marija DAKOVIĆ-BJELAKOVIĆ¹, Slobodan VLAJKOVIĆ¹, Rade ČUKURANOVIĆ¹, Svetlana ANTIĆ¹,
Goran BJELAKOVIĆ², Dejan MITIĆ³

¹Department of Anatomy, School of Medicine, University of Niš;

²Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of Niš;

³Clinic of Gynecology and Obstetrics, Clinical Center of Niš

INTRODUCTION Newborns adaptation on postnatal conditions includes significant morphological and functional renal changes. Every kidney contains a constant number of nephrons, at the end of the nephrogenesis period, which extends from week 8 to 34 of gestation. Mature juxtamedullary nephrons possess higher filtration capacity than primitive superficial nephrons, which have insufficient vascularization.

OBJECTIVE The objective of the study was to calculate an average glomerular diameter in cortical zones of the kidney during development, to define periods of their most intensive growth, and to record differences of glomerular size between different cortical zones.

METHOD A total of 30 human fetal kidneys aged from IV to X lunar months were analyzed. Stereological methods were used for calculating the average glomerular diameter in superficial, intermediate and juxtamedullary zone of the kidney cortex.

RESULTS Glomeruli in the superficial cortical zone had the lowest average diameter. The average glomerular diameter continually increased from IV lunar month (0.057 ± 0.004 mm) to X lunar month (0.082 ± 0.004 mm), with highly significant correlation with gestational age ($r=0.755$; $p<0.01$). The average glomerular diameter in the intermediate zone increased from 0.081 ± 0.004 mm (IV lunar month) to 0.096 ± 0.004 mm (X lunar month) with low linear correlation with gestational age ($r=0.161$). Juxtamedullary glomeruli were the biggest ones. Their average diameter, during the IV LM ranged from

0.093 ± 0.006 mm to 0.101 ± 0.004 mm. In the newborns (X lunar month), juxtamedullary glomeruli had spherical structures with an average diameter of 0.103 ± 0.004 mm, and low negative correlation ($r=-0.032$) with gestational age. In the IV and V lunar months of gestation, there was significant difference ($p<0.01$; $p<0.05$) between the average glomerular diameter in the different zones of the kidney cortex.

CONCLUSION Superficial glomeruli had the smallest diameter, while juxtamedullary glomeruli were the largest. The average glomerular diameter increased during intrauterine development in all zones, most intensive in the X lunar month. There was a significant difference of the glomeruli between different cortical zones in the young fetuses. Such significant difference receded as gestational age increased.

Key words: human fetus; development; glomerule; diameter; stereology

Marija DAKOVIĆ-BJELAKOVIĆ
Institut za anatomiju
Medicinski fakultet
Bulevar dr Zorana Đinđića 81, 18000 Niš
Tel.: 018 532 381
Faks: 018 238 770
E-mail: marija.bjelakovic@medfak.ni.ac.yu

УТИЦАЈ КАМЕНА У УРИНСКОМ ТРАКТУ НА НИВО НИСКОМОЛЕКУЛСКИХ ИНХИБИТОРА КРИСТАЛИЗАЦИЈЕ У УРИНУ

Драгица МИЛЕНКОВИЋ¹, Наташа ЛАЛИЋ²

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

²Институт за медицинску биохемију, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Калкулоза уриноског тракта је болест чија се стопа инциденције стално повећава. Према актуелној хипотези, почетни поремећај у настајању камена је снижени ниво инхибитора кристализације у урину. Циљ нашег истраживања је био да се утврди да ли камен у уринском тракту и примењени метод лечења – дезинтеграција камена ударним таласима (*ESWL*) утичу на ниво нискомолекулских инхибитора кристализације (магнезијума, цитрата и пирофосфата) у урину. Истраживање је обухватило 128 болесника код којих је дијагностикован камен у горњим уринским путевима. Код свих је урађена дезинтеграција камена ударним таласима помоћу апарата *Lithostar (Siemens)*. Код 76 болесника (59%) избацивање делова камена је завршено у периоду до једног месеца, док је код 52 болесника (41%) резидуалних делова камена било и три месеца после интервенције. Нивои магнезијума, цитрата и пирофосфата су одређивани у двадесетчетворочасовним узорцима урина: пре *ESWL*, између другог и трећег дана, као и после једног, односно три месеца. Анализа резултата је показала да камен или његови делови не утичу битно на ниво нискомолекулских инхибитора кристализације у урину, али да примењени метод лечења доводи до повећања нивоа магнезијума, цитрата и пирофосфата у урину у поређењу са вредностима пре примене *ESWL*. Због тога, поновно лабораторијско испитивање болесника не треба спроводити у периоду краћем од три месеца после лечења.

Кључне речи: урински камен; инхибитори кристализације; *ESWL*

УВОД

Калкулоза уриноског тракта је болест чија се стопа инциденције стално повећава [1]. Процењено је да се код око 15% људи у току просечног животног века од 75 година ствара камен у бубрегу [2]. Иако болест ретко доводи до смрти болесника, њен ток може бити компликован не само симптомима изазваним каменом (бол, инфекција, опструкциона уропатија), већ и компликацијама које се јављају у каснијим фазама болести (рецидиви, артеријска хипертензија и слабост бубрега) [3].

Стварање камена у уринском тракту је резултат бројних поремећаја: ензимских (примарна хипероксалурија и ксантинурија), ендокриних (хиперпаратиреоидизам, хипертиреоза) и транспортних на нивоу тубула бубрега (цистинурија, тубуларна ацидоза бубрега и ресорпциона хиперкалциурија бубрега) или танког црева (апсорпциона хиперкалциурија и секундарна хипероксалурија). За стварање камена су значајни и локални предиспонирајући фактори: инфекција, морфолошке промене уринских путева праћене стазом или рефлуксијом урина.

Према актуелној хипотези, прва етапа у стварању камена је постизање одређеног степена презасићености урина јонима калцијума, оксалата или фосфата (зона метастабилности) и стварање кристала калцијум-фосфата у нивоу Хенлеове (*Henle*) петље и дисталних тубула и кристала калцијум-оксалата у сабирним каналићима [4]. Везивањем новоствореног кристала за површину већ постојећег долази до повећања његове запремине, односно раста кристала [5]. Међусобним везивањем група кристалних честица у урину стварају се агрегати кристала. Урин здравих особа је, као сложени биолошки раствор, најчешће

презасићен, а прегледом његовог седимента се, у зависности од *pH* вредности, могу утврдити мали кристали калцијум-оксалата, калцијум-фосфата или моћне киселине. Међутим, ни после одређеног периода инкубације *in vitro* кристали се не увећавају. Такође су познати клинички примери да исти metabolički поремећај код различитих особа не доводи увек до настанка камена. Према резултатима Смиџа (*Smith*) [6], камен се у уринском тракту јавља код 20-50% оболелих од примарног хиперпаратиреоидизма. Главни механизам који раздваја здраве особе од оних код којих се ствара камен јесте присуство веома ефикасних инхибитора у урину здравих особа који заустављају процесе кристализације до нивоа малих кристала, који се лако ослобађају урином. Код особа које ће у каснијем периоду доживети клиничке манифестације болести, због сниженог нивоа инхибитора, долази до даљег раста и агрегације кристала. Димензије тих кристалних честица постају веће од пречника сабирних каналића, па се ту задржавају или се везују за епителне ћелије у које мигрирају [7], те тако постају језгро будућег камена.

Истраживањима *in vitro* доказани су механизам и место деловања инхибитора кристализације [8]. Нискомолекулски инхибитори (магнезијум, цитрат и пирофосфат) заустављају раст калцијум-фосфатних и агрегацију калцијум-оксалатних кристала, док су макромолекулски инхибитори (гликопротеини и гликозаминогликани) доминантнији у заустављању агрегације калцијум-фосфатних и раста и агрегације калцијум-оксалатних кристала [9]. Клиничке студије су показале значајно смањене вредности инхибитора кристализације у урину особа са калкулозом у поређењу са здравим испитаницима [10-15]. Познавање поремећаја који су довели до стварања камена

је важно не само због бољег разумевања патогенезе болести, већ и због могућности проналажења ефикаснијег начина лечења и спречавања настанка рецидива. Први корак на том путу је правилна клиничка процена болесника са калкулозом уринских путева.

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се утврди да ли камен у уринским путевима и примењени метод лечења – дезинтеграција камена ударним таласима (ESWL) утичу на ниво нискомолекулских инхибитора кристализације у урину.

МЕТОД РАДА

Испитивање је обухватило 128 болесника код којих је радиографским и ехосонаографским испитивањима потврђен камен у горњим уринским путевима. Примењена је дезинтеграција камена ударним таласима (ESWL) помоћу апарата *Lithostar (Siemens)*. Код свих болесника је у непосредном постинтервентном току радиографски доказана задовољавајућа дезинтеграција камена. Болесници су сврстани у две групе: група *R0* је обухватила 76 болесника који су у потпуности измокрили делове дезинтегрисаног камена у периоду до једног месеца, док су групу *R+* чинила 52 болесника код којих су и три месеца после примене ESWL били делови дезинтегрисаног камена. Болесници обе групе су били сличне старости (просечно, 48 година и 51 годину) с очуваном функцијом бубрега на нивоу просечне вредности клиренса креатинина од 100,47 ml/min, односно 87,59 ml/min (Табела 1).

Сви болесници су били на уобичајеном начину исхране и уносу течности. Двадесетчетворочасовни

узорци урина су сакупљани у четири временска интервала: пре примењене терапијске процедуре (0), између другог и трећег дана (A), после једног месеца (B) и три месеца после примене ESWL (C). У серуму су одређивани нивои уреје, креатинина, натријума (Na), калијума (K), хлора (Cl), фосфата и мокраћне киселине, а у урину, поред поменутих параметара, и нивои магнезијума (Mg), цитрата и пирофосфата. Ниво Mg је одређиван колориметријским методом са ксилидил-плавим (*Merkotest*) при pH 3-4 и разблажењу од 1:4. Ниво цитрата је одређиван ензимским методом са цитратлијазом (*Boehringer*), пирофосфат-ензимским методом преко Варбурговог (*Warburg*) оптичког теста (*Sigma*).

Нивои инхибитора у урину су приказани у односу на грам креатинина као $\bar{X} \pm SD$, да би се избегле евентуалне разлике везане за пол, величину диурезе и евентуалне грешке услед неправилног сакупљања двадесетчетворочасовних узорака урина. Разлике у нивоима инхибитора у различитим временским интервалима у односу на примењену терапију у свакој групи болесника, као и између група у појединим интервалима анализиране су применом Вилкоксоновог теста (*Wilcoxon matched-pairs signed test*). Разлике су сматране значајним за вредности $p < 0,01$.

РЕЗУЛТАТИ

Резултати испитивања су приказани у табели 2. Анализа нивоа Mg у урину болесника који су у потпуности измокрили делове разбијеног камена (*R0*) показује стално повећање у сва три посматрана временска периода после примене ESWL. Међутим, ове разлике нису статистички значајне ($p > 0,05$). У групи болесника код којих још постоје делови разбијеног камена (*R+*) вредности Mg у урину између дру-

ТАБЕЛА 1. Одлике испитаника.

TABLE 1. Characteristics of evaluated patients.

Група Group	Број испитаника (%) Number of patients (%)	Просечна старост (године) Average age (years)	Cl _{Cr} (ml/min)
<i>R0</i>	76 (59%)	48	100.47
<i>R+</i>	52 (41%)	51	87.59

R0 – без резидуалних делова камена; *R+* – са резидуалним деловима камена

R0 – without residual stone fragments; *R+* – with residual stone fragments

ТАБЕЛА 2. Средње вредности уринских инхибитора кристализације у испитиваном периоду.

TABLE 2. Mean values of the urinary inhibitors of crystallization in evaluated period.

Инхибитор Inhibitor	Група Group	Пре ESWL Before ESWL	После ESWL After ESWL		
		0	2-3. дан From 2 nd to 3 rd day A	Један месец One month B	Три месеца Three months C
Mg (mmol/g Cr)	<i>R0</i>	2.25±1.09	2.49±1.44	2.73±1.14	2.84±1.49
	<i>R+</i>	2.75±1.19	2.63±1.39	2.48±1.36	2.86±1.47
Цитрат Citrate (mg/g Cr)	<i>R0</i>	237.32±190.93	161.05±136.25*	286.75±188.87*	303.42±183.64*
	<i>R+</i>	263.03±195.10	130.45±116.53*	271.19±207.63*	319.74±194.46*
Пирофосфат Pyrophosphate (μmol/g Cr)	<i>R0</i>	12.23±7.21	13.33±10.25	12.04±6.46	11.14±6.82
	<i>R+</i>	13.86±9.66	17.61±10.84	10.80±6.67	12.37±6.86

* $p < 0.01$: O/A, O/B, O/C, A/B, A/C; $p > 0.05$: B/C

гог и трећег дана и месец дана после примене ESWL су незнатно смањене у поређењу са нивоима пре интервенције ($p > 0,05$). После три месеца просечна вредност Mg се повећава, али не значајно ($p > 0,05$). Иако су у обе испитиване групе болесника средње вредности Mg три месеца после примене ESWL ($2,84 \pm 1,49 \text{ mmol/l}$, односно $2,86 \pm 1,47 \text{ mmol/l}$) веће од почетних ($2,25 \pm 1,09 \text{ mmol/l}$, односно $2,75 \pm 1,19 \text{ mmol/l}$), није утврђена статистички значајна разлика ($p > 0,05$).

Анализа промене нивоа цитрата у урину је показала исти тренд код обе испитиване групе болесника: значајно снижење у периоду између другог и трећег дана после примене ESWL у односу на почетни ниво ($p_{O/A} < 0,0014$), повећање после месец дана ($p_{O/B} < 0,036$) и даље повећање после три месеца ($p_{O/C} < 0,0083$). Промене нивоа цитрата у урину у појединим временским интервалима су такође значајне ($p_{A/B} < 0,0003$, $p_{A/C} < 0,00001$), осим за повећање нивоа цитрата између првог и трећег месеца после примене ESWL ($p_{B/C} > 0,05$).

Анализа средњих вредности пирофосфата у урину код обе групе болесника је показала благо повећање нивоа у првим данима после примене ESWL ($p_{O/A} > 0,05$), снижење вредности после месец дана ($p_{O/B} > 0,05$) и враћање на вредности које се статистички значајно не разликују од почетних ($p_{O/C} > 0,05$).

Поређење средњих вредности Mg, цитрата и пирофосфата у урину обе групе болесника пре примене ESWL, као и у сваком од каснијих временских интервала није показало статистичку значајност у разликама.

ДИСКУСИЈА

У овом раду је анализиран утицај камена у уринским путевима на ниво нискомолекуларних инхибитора кристализације у урину. Полазећи од механизма њиховог деловања, претпоставља се да камен доводи до ефекта потрошног снижења нивоа инхибитора у урину. Према дефиницији, инхибитор кристализације је супстанција која спречава или успорава процесе стварања кристала везивањем за одређена места на њиховој површини. То доводи до промене електричног набоја и смањеног привлачења других кристала у урину. За постизање овог ефекта довољно је да само 1% површине кристала буде покривен инхибитором [8]. Чињеница која ово потврђује јесте да природни инхибитори заустављају раст кристала при веома малим концентрацијама у урину. Према наводима Смита [6], пирофосфат у концентрацији од 10^{-6} mol зауставља раст калцијум-фосфатних кристала. Ова концентрација је око 1.000 пута мања у поређењу с јонском концентрацијом калцијума у урину, што значи да један молекул пирофосфата може да веже 1.000 молекула калцијум-фосфата. Поред поменутог механизма деловања, цитрат и Mg, везујући се за јоне калцијума, односно оксалата, стварају растворљива једињења и смањују степен засићености урина калцијумом, односно оксалатом.

Ефекат камена у смислу потрошног снижења нивоа оксалата у урину доказан је истраживањима *in vitro*. Анант (Ananth) и сарадници [16] су 2002. годи-

не мерењем кристала калцијум-оксалата добијених после перкутане нефролитотомije и суспендованих у артефицијелном урину у одређеним временским интервалима показали да раст кристала зависи од његове површине. Користећи тај модел, Лаубе (Laube) и сарадници [17] су 2003. године поставили математичку формулу којом се израчунава ефекат камена на смањење нивоа литогених супстанција у урину услед континуираног раста камена. Неопходни параметри су: промена запремине камена између два мерења, временски период између мерења, концентрација литогене супстанције и запремина урина. Резултати су показали значајно смањење вредности цитрата и нормалне вредности калцијума и оксалата у 24-часовном урину болесника са калцијум-оксалатним каменом. Међутим, када је извршена корекција коришћењем математичке формуле [18], нивои оксалата су били значајно виши, у рангу хипероксалурије. Ови резултати показују да, уколико се при анализирању лабораторијских налаза не узме у обзир потрошно смањење вредности уринских параметара одговорних за стварање камена, евентуални метаболички поремећај може остати неоткривен.

Утицај камена на промену састава урина у погледу нискомолекуларних инхибитора кристализације није израчунаван, а у нашем раду је анализиран употребљивањем нивоа Mg, цитрата и пирофосфата у урину болесника код којих је утврђен камен пре терапијског поступка (ESWL), као и у различитим временским интервалима после њега. Такође је анализиран ниво инхибитора у зависности од тога да ли је после постигнуте успешне дезинтеграције камена завршено измокравање његових ситних делова или се они и даље налазе у уринским путевима. Наши резултати указују на то да само камен битно не утиче на ниво сваког од испитиваних инхибитора због одсуства значајности разлика у њиховим средњим вредностима у 24-часовном урину пре и после лечења, као и без обзира на то да ли је завршено измокравање делова разбијеног камена или се они још налазе у уринским путевима.

Запажене су, међутим, промене у нивоима инхибитора у урину које се односе на сам терапијски поступак. Познато је да је принцип деловања ESWL усмеравање енергије ударних таласа насталих брзим електричним пражњењима у води на површину камена, где долази до ефекта компресије и његовог разбијања до ситних честица [19]. Повећање просечних вредности Mg и пирофосфата у урину у интервалима непосредно после примене ESWL (између другог и трећег дана) који се одржавају и после три месеца, иако није статистички значајан, може се објаснити ослобађањем ових инхибитора током процеса дезинтеграције камена. Ниво цитрата у урину такође показује тенденцију повећања и статистички је високо значајан у интервалима између првог и трећег месеца после примене ESWL, док је у непосредном постинтервентном току забележено његово значајно снижење. С обзиром на важну улогу инхибитора кристализације у најранијој фази настајања камена, неопходна су даља истраживања која би детаљније расветлила механизме ових промена.

ЗАКЉУЧАК

Резултати нашег истраживања су показали да камен у уринским путевима не утиче битно на ниво Mg, цитрата и пирофосфата у урину и није контраиндикација за спровођење одређених дијагностичких протокола. Међутим, литотрипсија ударним таласима, као метод лечења, доводи до повећања нивоа ових нискомолекулских инхибитора кристализације у урину који се одржавају и после три месеца. Иако је степен повећања вредности статистички значајан само за цитрат, ради добијања поузданих резултата, поновну лабораторијску оцену болесника не треба спроводити у периоду крајем од три месеца после примене ESWL.

ЛИТЕРАТУРА

- Hesse A, Brande E, Wilbert D, Kohrmann KU, Alken D. Study on the prevalence and incidence of urolithiasis in Germany comparing the years 1997 vs 2000. *Eur Urol* 2003; 44:709-13.
- Hesse A, Tiselius HG, Jahnke A. Urinary stones: Diagnosis, treatment and prevention of recurrence. 2nd revised and enlarged ed. Basel: Karger; 2002. p.7.
- Strohmaier WL. Course of calcium stone disease without treatment. What can we expect? *Eur Urol* 2000; 37:339-44.
- Tiselius HG, Ackermann D, Hess B, Boeve E. Stone disease: Diagnosis and medical treatment. *Eur Urol* 2002; 41(5):1-11.
- Nancollas HG. Physical chemistry of crystall nucleation, growth and dissolution of stones. In: Wickham JEA, Buck AP, editors. Renal tract stones. Edinburgh, London, Melbourne, New York: Churchill Livingstone; 1990. p.71-85.
- Smith HL. Pathogenesis of renal stones. *Mineral Electrolyte Metab* 1987; 13:214-9.
- Lieske JC, Deganello S, Tobak FG. Cell-crystal interactions and kidney stone formation. *Nephron* 1999; 81(1):8-17.
- Fleisch H. Inhibitors and promoters of stone formation. *Kidney Int* 1978; 13:33361-71.
- Fleisch H. Role of inhibitors and promoters of crystal nucleation, growth and aggregation in the formation of calcium stone. In: Wickham JEA, Buck AD, editors. Renal tract stones. Edinburgh, London, Melbourne, New York: Churchill Livingstone; 1990. p.295-306.
- Nikkila M, Koivula T, Jokela H. Urinary citrate excretion in patients with urolithiasis and normal subjects. *Eur Urol* 1989; 16:382-5.
- Pak C. Citrate and renal calculi. *Mineral Electrolyte Metab* 1987; 13:257-66.
- Strohmaier W, Seilnacht J, Gernot S. Hypocitraturia and „normal“ urine pH increase risk for stone recurrence in stone formers. *Eur Urol* 2002; 1:206.
- Ryall R, Harnett R, Hibberd C, Mazzachi B, Marchall O. Urinary risk factors in calcium oxalate stone disease: Comparison of men and women. *Br J Urol* 1987; 60:480-8.
- Swille PO, Rumenapf G, Wolfel G, Kohler R. Urinary pyrophosphate in patients with recurrent calcium urolithiasis and in healthy controls: A re-evaluation. *J Urol* 1988; 140:239-45.
- Milenković D, Petronić V, Lalić N, et al. Modified predictive risk index for urinary calculus. In: Edit Borghi L, Micchi T, Briganti A, Schinchi T, Novarini A. Kidney stones. Proceedings of the 8th European symposium on urolithiasis. Editoriale Bios 1999; 397-9.
- Ananth K, Kavanagh JP, Walton RC, Rao PN. Enlargement of calcium oxalate stones to clinically significant size in vitro stone generator. *BJU International* 2002; 90:939-44.
- Laube N, Pulmann M, Hergarten S, Hesse A. The influence of urinary stones on the composition of a 24 h urine sample. *Clin Chem* 2003; 49:281-5.
- Laube N, Pulmann M, Hergarten S, Schmidt M, Hesse A. The alteration of urine composition due to stone material present in the urinary tract. *Eur Urol* 2003; 44:595-9.
- Brendel W, Chaussy CH, Frosmann B, Schmidt E. A new method of noninvasive destruction of renal calculi by shock waves. *Br J Urol* 1979; 66:197-205.

THE EFFECT OF URINARY TRACT CALCULOSIS TO LEVELS OF LOW MOLECULAR INHIBITORS OF CRYSTALLIZATION IN THE URINE

Dragica MILENKOVIĆ¹, Nataša LALIĆ²

¹Institute of Urology and Nephrology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade;

²Institute of Medical Biochemistry, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

ABSTRACT

The incidence of urinary tract calculus continuously progresses. The triggering event in the process of stone formation is decreased urinary level of crystallizing inhibitors. The aim of our study was to investigate whether the existing stone or applied therapeutic procedure - extracorporeal shock waves lithotripsy (ESWL) – has effect to urinary levels of Mg, citrate and pyrophosphate. Study included 128 patients with the upper urinary tract stones. ESWL using the Lithostar (Siemens) device was used as a mode of treatment. Out of all patients, 76 (59%) were free of stone particles before 1 month, while 52 (41%) had residual stone fragments even 3 months after ESWL. Mg, citrate and pyrophosphate were measured in 24^h-

urine specimens: before, between days 2 and 3, as well as 1 and 3 months after ESWL. The analysis of the results revealed that stone itself had no effect on urinary crystallizing inhibitors. Detected increased urinary levels of Mg, citrate and pyrophosphate after ESWL, compared with pre-treatment values, could be attributed to applied therapeutic procedure.

Key words: urinary stone; crystallizing inhibitors; ESWL

Dragica MILENKOVIĆ
Institut za urologiju i nefrologiju
Klinički centar Srbije
Resavska 51, Beograd

ХИПЕРКАЛЕМИЈА КОД БОЛЕСНИКА С ХИПЕРТЕНЗИЈОМ КОЈИ СЕ ЛЕЧЕ ХЕМОДИЈАЛИЗОМ ТОКОМ ПРИМЕНЕ ЕНАЛАПРИЛА И ФОЗИНОПРИЛА

Нада ДИМКОВИЋ¹, Тања ЂОРЂЕВИЋ¹, Јован ПОПОВИЋ¹, Синиша ДИМКОВИЋ²,
Бисерка ТИРМЕНШТАЈН-ЈАНКОВИЋ³, Миленко ЖИВАНОВИЋ³, Светлана ЖИКИЋ³,
Јасминка БОБАНОВИЋ-ХАСКОВИЋ³

¹Центар за бубрежне болести и метаболичке поремећаје са центром за дијализе
„Проф. др Василије Јовановић”, Клиничко-болнички центар „Звездара”, Београд;

²Центар за кардиоваскуларне болести, Клиничко-болнички центар „Звездара”, Београд;

³Одељење нефрологије и хемодијализе, Здравствени центар, Зајечар

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Хипертензија се јавља код 80-85% болесника с хроничном слабошћу бубрега, а медикаментна терапија је индикована код 25-30% болесника. Поред антихипертензивног ефекта, инхибитори ангиотензин-конвертујућег ензима значајно смањују хипертрофију леве коморе и морталитет дијализних болесника. И поред тога, њихова примена је ограничена услед акумулације и потенцијалне хиперкалемије између две дијализе.

Циљ рада Циљ рада је био да се упореди ефекат фозиноприла и еналаприла на вредност калијума у серуму код болесника с хипертензијом који се лече хроничним хемодијализама.

Метод рада Студија је обухватила 16 болесника просечне старости од 58,9±9,6 година са просечним трајањем хипертензије од 11,3±7,1 године. Ефекат компаративних доза антихипертензивних лекова на вредности калијума у серуму испитан је током тромесечних периода: периода 1 (еналаприл), периода 2 (фозиноприл) и периода 3 (еналаприл). Код болесника није било знакова инфекције ни других обољења, а лабораторијске анализе су рађене једном месечно. Резултати, приказани као средње вредности са стандардном девијацијом, међусобно су поређени методом ANOVA за понављана мерења, а разлике парова варијабли између појединих режима испитане су по Бонферијевој методи.

Резултати Утврђена је статистички значајна разлика у средњим вредностима калијума у серуму по терапијским режимима (5,88±0,38 према 4,99±0,44 према 5,46±0,46 mmol/l; $p<0,001$). Разлика је била очигледна већ током првог месеца примене фозиноприла. Овај ефекат се не може објаснити ефикасношћу дијализом јер се вредности Kt/V нису разликовале између посматраних периода (1,18±0,24 према 1,25±0,21 према 1,25±0,14; p није значајно). Систолни крвни притисак је био значајно боље регулисан применом фозиноприла (160,0±20 mm Hg према 187,5±21,4 mm Hg; $p=0,01$) и тај ефекат је био продужен и у периоду 3. Вредност хемоглобина је зависила од специфичне терапије за лечење анемије, а мање од врсте примењеног ACE инхибитора.

Закључак Код болесника с хипертензијом који су на хроничном програму лечења хемодијализама фозиноприл доводи до мањег ризика од хиперкалемије него еналаприл. Иако дефинитивни закључци захтевају добро дизајниране студије на већем броју болесника, наведени подаци указују на предност фозиноприла код болесника с хипертензијом који су склони хиперкалемији у међудијализном периоду.

Кључне речи: хиперкалемија; хемодијализа; еналаприл; фозиноприл

УВОД

Хипертензија се јавља код 80-85% болесника с хроничном слабошћу бубрега, а њена преваленција зависи од нивоа гломерулске филтрације [1]. Према подацима *Modification of Diet in Renal Disease Study*, стопа преваленције хипертензије се повећава од 65% до 95% са снижењем нивоа гломерулске филтрације са 85 ml/min/1,75 m² на 15 ml/min/1,75 m² [1]. Разлога за то има много: задржавање натријума и повећање ванћелијске запремине, појачана активност система ренин-ангиотензин и симпатикуса, ендотелна дисфункција, калцификације артеријског стабла, секундарни хиперпаратиреоидизам и примена рекомбинантног хуманог еритропоетина [2-5]. Уз то, код болесника на хемодијализи се чешће јављају изолована систолна хипертензија и повишен пулсни притисак [6], а ноћно снижење вредности крвног притиска изостаје (тзв. нондипери), за разлику од здравих особа [7].

Поред контроле равнотеже течности, примене адекватних дијализа и смањења садржаја натријума у дијализном раствору, примена медикаментне терапије има најважније место у лечењу хипертензије код болесника који се лече дијализама. Ова терапија је индикована код 25-30% болесника код којих постоји задовољавајућа контрола равнотеже течности. На основу резултата две велике студије закључено је да су најчешће примењивани антихипертензивни блокатори калцијумских канала (BCC), инхибитори ангиотензин-конвертујућег ензима (ACEi), алфа блокатори (AB) и бета блокатори (BB) [8, 9]. ACE инхибитори, осим антихипертензивног ефекта, имају и значајну улогу у регресији хипертрофије леве коморе, што значајно смањује морталитет болесника на дијализи [10]. Уз примену ACE инхибитора ризик од смрти код дијализних болесника може бити смањен и до 52%, а тај ефекат је још израженији код болесника млађих од 65 година (79%); овај ефекат није зависио од антихипертензивног дејства [10]. И поред наведе-

них предности, примена ACE инхибитора код болесника са слабошћу бубрега ограничена је њиховом акумулацијом, стварањем резистенције на еритропоетин и, пре свега, хиперкалемијом.

ЦИЉ РАДА

Циљ ове проспективне пилот-студије је био да се упореди ефекат фозиноприла и еналаприла на вредност калијума у серуму код болесника с хипертензијом који се лече хроничним хемодијализама.

МЕТОД РАДА

Болесници

Студијом је обухваћено 16 болесника просечне старости од $58,9 \pm 9,6$ година који су били на хроничном програму лечења хемодијализама у Центру за бубрежне болести и метаболичке поремећаје „Проф. др Василије Јовановић” у Београду и Одељењу нефрологије и хемодијализе Здравственог центра у Зајечару од 1. јануара до 10. октобра 2004. Основно обољење бубрега је било: хипертензија (код шест болесника), дијабетес тип 2 (код четири болесника), интерстицијски нефритис (код три болесника) и адултна полицистична болест бубрега (код једног болесника). Хипертензија је у просеку трајала $11,3 \pm 7,1$ годину. Сви болесници су дијализирани преко артериовенске фистуле применом бикарбонатног пуфера, с просечним протоком крви од 290 ± 20 ml у минути и протоком дијализне течности од 500 ml у минути. Услови за обављање дијализе током студије се нису мењали, а болесници су били на уравнотеженој исхрани када је у питању калијум. Током истраживања нису забележена удружена обољења (укључујући инфекције) која би могла имати утицаја на ниво калијума у серуму. Болесници су били сами себи контрола кроз три посматрана терапијска периода.

Лечење хипертензије применом ACE инхибитора

Током лечења хипертензије приказана су три терапијска периода која су трајала по три месеца. Током прва три месеца (период 1) болесници су примали еналаприл у дневној дози од 10-40 mg, било као монотерапију или у комбинацији са ВСС. У другом тромесечју (период 2) еналаприл је замењен фозиноприлом, који је примењиван у истој дози (10-40 mg дневно), док остала терапија није мењана. У трећем тромесечју (период 3) фозиноприл је замењен еналаприлом у истим дневним дозама као и у периоду 1.

Лабораторијске анализе

Предијализне вредности калијума у серуму и крвне слике одређивани су једном месечно, а адекватност дијализе на свака три месеца током средње хе-

модијализе у току недеље. Приказана је вредност систолног крвног притиска, која је меродавнија за тежину хипертензије код болесника на дијализи. Мерења су вршена пре сваке хемодијализе, а месечно је изражавана средња вредност.

Статистичка анализа

Резултати су приказани као појединачне или средње вредности са стандардном девијацијом. Разлике у посматраним варијаблама по терапијским режимима анализиране су методом ANOVA за поновљена мерења (ANOVA one way). Разлике између парова варијабли појединих терапијских режима испитане су по Бонферонијевом методу.

РЕЗУЛТАТИ

Вредности калијума током три терапијска периода приказане су у табели 1 и на графикону 1. Утврђена је високо статистички значајна разлика у средњим вредностима калијума по терапијским режимима ($5,88 \pm 0,38$ према $4,99 \pm 0,44$ према $5,46 \pm 0,46$ mmol/l; $p < 0,001$). Вредности калијума током другог терапијског режима (када су болесници лечени фозиноприлом) у односу на први и трећи терапијски режим (када су болесници лечени еналаприлом) биле су статистички значајно најниже ($p < 0,001$ и $p = 0,005$).

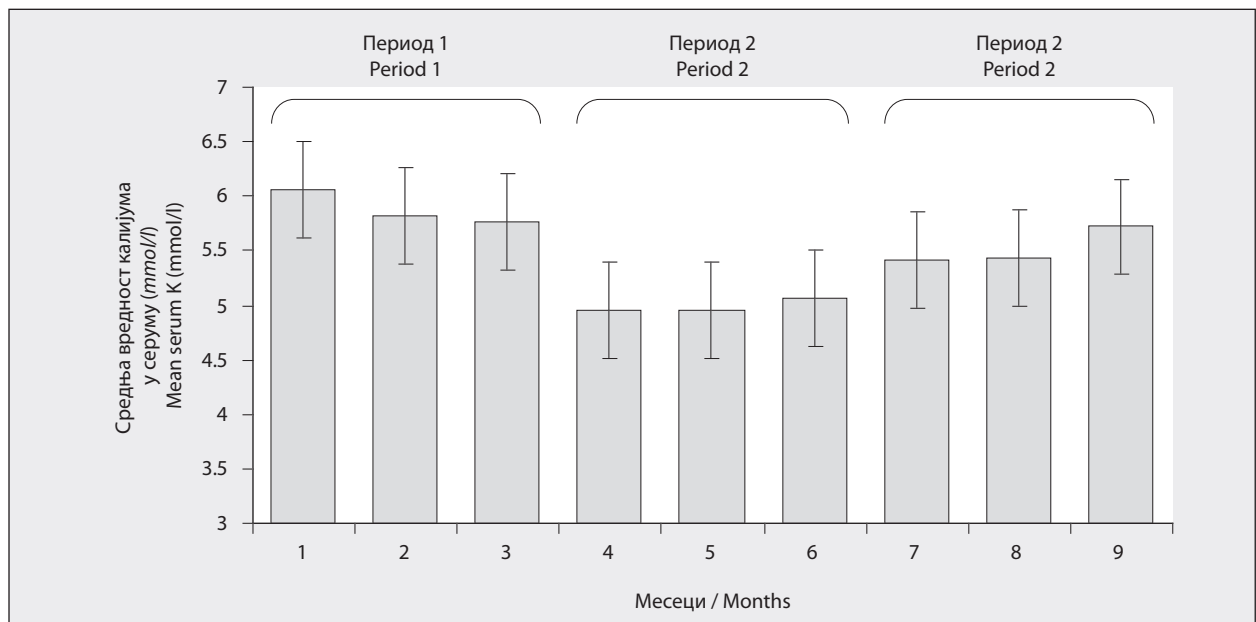
У табели 2 су приказане средње вредности Kt/V, хемоглобина и систолног крвног притиска. Вредност Kt/V је била нешто виша у периоду 2 него у периодима 1 и 3, али та разлика не достиже ниво статистичке значајности ($1,18 \pm 0,24$ према $1,25 \pm 0,21$ према $1,25 \pm 0,14$). Вредност хемоглобина се смањује од периода 1 ка периоду 2 и периоду 3, а разлика достиже ниво статистичке значајности ($8,29 \pm 0,32$ према $7,9 \pm 1,2$ према $7,6 \pm 1,2$ g/dl; $p = 0,01$; $p = 0,002$). Такође, вредност систолног крвног притиска у периодима 2 и 3 значајно је нижа од вредности крвног притиска у периоду 1 ($160,0 \pm 20$ mm Hg и $160,0 \pm 26,1$ mm Hg према $187,5 \pm 21,4$ mm Hg; $p = 0,01$).

ДИСКУСИЈА

Приказани резултати показују да су преддијализне вредности калијума у серуму током примене фозиноприла код болесника с хипертензијом који се налазе на редовном лечењу хемодијализама биле значајно ниже у односу на период примене еналаприла. Статистичка значајност разлике је очигледна већ у првом месецу и одржава се и у другом и трећем месецу лечења фозиноприлом. Изгледа да је дејство лека продужено, имајући у виду да се у периоду 3 (при поновној примени еналаприла) одржавају ниже вредности калијума него у првом периоду. Како се вредности Kt/V нису значајно разликовале између три терапијска периода, то се ниже вредности калијума током примене фозиноприла у периоду 2 не могу приписати ефикаснијој дијализи, већ промени у антихипертензивном леку.

ТАБЕЛА 1. Предиајализне вредности калијума у серуму (mmol/l) код болесника на хемодијализи током лечења еналаприлом (период 1 и период 3) и фозиноприлом (период 2).**TABLE 1.** Pre-dialysis serum potassium level (mmol/L) in patients on hemodialysis during therapy with enalapril (period 1 and period 3) and fosinopril (period 2).

Болесник Patient	Период 1 Period 1			Период 2 Period 2			Период 3 Period 3		
	1 месец 1 month	2 месеца 2 months	3 месеца 3 months	1 месец 1 month	2 месеца 2 months	3 месеца 3 months	1 месец 1 month	2 месеца 2 months	3 месеца 3 months
1.	5,2	5,4	5,0	5,6	5,3	5,8	5,2	4,5	5,6
2.	5,9	5,4	5,7	5,2	4,0	5,6	5,7	5,3	5,6
3.	6,3	6,0	5,7	4,9	5,7	5,4	5,6	5,2	5,7
4.	5,6	5,7	6,0	4,4	4,3	3,8	4,1	4,9	4,5
5.	6,1	6,2	6,5	6,0	5,5	5,1	6,8	6,5	5,9
6.	5,4	5,8	5,9	5,1	4,5	5,7	5,5	5,7	5,1
7.	5,0	5,6	5,1	5,6	5,1	5,0	4,9	5,2	5,5
8.	6,3	6,1	5,9	5,4	5,7	5,9	5,5	6,0	6,5
9.	6,5	5,9	5,9	4,4	4,7	4,6	5,9	5,9	5,7
10.	6,0	6,0	5,8	5,0	5,0	5,0	5,5	4,9	6,0
11.	5,8	4,9	6,0	4,3	4,6	4,8	4,7	5,2	4,5
12.	7,4	6,0	6,2	5,7	5,2	5,1	5,4	6,4	6,5
13.	5,9	6,3	5,7	4,5	5,4	4,8	6,0	5,9	7,0
14.	6,8	6,4	5,4	4,0	4,2	4,9	5,3	5,0	5,9
15.	5,5	5,6	6,2	4,8	5,4	4,8	5,4	5,5	6,3
16.	7,3	5,9	5,4	4,6	4,6	4,7	5,2	5,0	5,3
Средња вредност Mean value	5.88±0.38 mmol/l			4.99±0.44*# mmol/l			5.46±0.46 mmol/l		

*Статистичка значајност у односу на период 1 ($p<0,001$) / *Statistical significance in comparison with period 1 ($p<0,001$)#Статистичка значајност у односу на период 3 ($p=0,005$) / #Statistical significance in comparison with period 3 ($p=0,005$)**ГРАФИКОН 1.** Средње предиајализне вредности калијума у серуму код болесника на хемодијализи током лечења еналаприлом (месеци 1, 2, 3, 7, 8, 9) и фозиноприлом (месеци 4, 5, 6).**GRAPH 1.** Mean predialysis serum potassium level in patients on hemodialysis during therapy with enalapril (months 1, 2, 3, 7, 8, 9) and fosinopril (months 4, 5, 6).**ТАБЕЛА 2.** Вредности Kt/V, хемоглобина и систолног крвног притиска код болесника на хемодијализи током лечења еналаприлом (период 1 и период 3) и фозиноприлом (период 2).**TABLE 2.** Kt/V, hemoglobin and systolic blood pressure in patients on hemodialysis during therapy with enalapril (period 1 and period 3) and fosinopril (period 2).

Параметар Parameter	Период 1 Period 1	Период 2 Period 2	Период 3 Period 3
Kt/V	1.18±0.24	1.25±0.21	1.25±0.14
Хемоглобин (g/dl) Hemoglobin (g/dl)	8.29±0.32	7.9±1.2*	7.6±1.2#
Систолни крвни притисак (mm Hg) Systolic blood pressure (mm Hg)	187.5±21.4	160.0±20.0*	160.0±26.1*

*Статистичка значајност разлике у односу на период 1 ($p=0,01$) / *Statistical significance in comparison with period 1 ($p=0,01$)#Статистичка значајност разлике у односу на период 1 ($p=0,002$) / #Statistical significance in comparison with period 1 ($p=0,002$)

Укупна инциденција хиперкалиемије током примене *ACEi* је око 10%. Код болесника са нормалном функцијом бубрега *ACEi* доводе до повећања вредности калијума у серуму за око 0,5 *mEq/l* [11]; код болесника са слабошћу бубрега повећање ових вредности је још израженије [12]. Главни механизам хиперкалиемије се огледа у инхибиторном дејству *ACEi* на ангиотензин II и алдостерон, два значајна хормонска стимулуса за излучивање калијума мокраћом. Хиперкалиемија се потенцира и могућом акумулацијом *ACEi*, чија елиминација зависи искључиво од бубрега. Код болесника са слабошћу бубрега калијум „тражи” остале путеве излучивања, те је лучење знојем и цревима веће него код здравих особа [13]. Панезе (*Panese*) и сарадници [13] су показали да је код болесника с хроничном слабошћу бубрега избацавање калијума из ректума било два и по пута већа него код испитаника контролне групе. Изгледа да фозиноприл може да стимулише овај пут излучивања. Кајлани (*Keilani*) и сарадници [14] су доказали да фозиноприл није снижавао ниво алдостерона у серуму после осам и 12 недеља примене. Ректум представља циљно место дејства алдостерона, што може објаснити ниже вредности калијума у серуму током примене фозиноприла.

Иако је фозиноприл уведен на тржиште као лек са двојном елиминацијом (јетра и бубрези), чија се предност у односу на друге *ACEi* може изразити мањом акумулацијом и инциденцијом хиперкалиемије, подаци из литературе који указују на ефекат фозиноприла на вредности калијума у серуму код болесника на хемодијализи су веома ретки. На основу података Мусе (*Mousa*) и сарадника [15], фозиноприл је значајно смањив ниво калијума у серуму код 21 болесника на хемодијализи већ после једне недеље примене, а највећи ефекат је достигнут после треће недеље од примене лека. Хиперкалиемија се поново вратила по замени фозиноприла еналаприлом. Занимљиво је да је овај ефекат фозиноприла уочен и код болесника на хемодијализи који ни су имали хипертензију.

Овај рад је показао да се, поред повољног ефекта на калијум у серуму, лечење фозиноприлом повољно одразило и на вредности систолног крвног притиска. Како се боља регулација крвног притиска у периоду 2 наставила и у периоду 3 (поновна примена еналаприла), могуће је да постоји продужено дејство фозиноприла, мада се то може објаснити и тзв. ефектом студије. Снижење вредности хемоглобина током студије захтева посебно образложење. Наиме, *ACEi* су лекови који могу довести до резистенције на еритропоетин [16] и још нема података да ли постоји разлика између појединих *ACE* инхибитора у том смислу. Како се у приказаној групи болесника еритропоетин примењивао нередовно и у неадекватној дози (због оскудице у леку), то се лоша крвна слика пре може објаснити неадекватним лечењем анемије код ових болесника него дејством *ACEi*.

ЗАКЉУЧАК

Примена фозиноприла код болесника с хипертензијом који су на хроничном програму лечења хемодијализама доводи до мањег ризика од хиперкалиемије у међудијализном периоду него примена еналаприла. Имајући у виду његов двојни пут излучивања (јетра и бубрези), могућ механизам јесте мањи степен акумулације, али се не може искључити ни могућност појачаног излучивања калијума кроз слузницу ректума механизмом који је посредован алдостероном. Иако су за дефинитивни закључак потребне добро дизајниране студије које би обухватиле већи број болесника, наведени подаци указују на то да је фозиноприл погодан лек за болеснике с хипертензијом који су склони хиперкалиемији у међудијализном периоду.

ЛИТЕРАТУРА

1. Buckalew VM, Berg RL, Wang SR, Porush JG, Rauch S, Schulman G. Prevalence of hypertension in 1,795 subjects with chronic renal disease: The Modification of Diet in Renal Disease Study baseline cohort. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Am J Kidney Dis* 1996; 28(6):811-21.
2. Argiles A, Lorho R, Servel MF, Chong G, Kerr PG, Mourad G. Seasonal modifications in blood pressure are mainly related to intradialytic body weight gain in dialysis patients. *Kidney Int* 2004; 65:1795-801.
3. Neumann J, Ligtnerberg G, Klein II, Koomans HA, Blankestijn PJ. Sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease: Pathogenesis, clinical relevance and treatment. *Kidney Int* 2004; 65:1568-76.
4. Shichiri M, Hirata Y, Ando K, et al. Plasma endothelin levels in hypertension and chronic renal failure. *Hypertension* 1990; 15:493-6.
5. Raine AE, Bedford L, Simpson AW, et al. Hyperparathyroidism, platelet intracellular free calcium and hypertension in chronic renal failure. *Kidney Int* 1993; 43:700-5.
6. London G, Guerin A, Pannier B, Barchias S, Benelos A, Safar M. Increased systolic pressure in chronic uremia. Role of arterial wave reflections. *Hypertension* 1992; 20:10-9.
7. Portaluppi F, Montanari L, Massari M, Di Chiara V, Cappana M. Loss of nocturnal decline of blood pressure in hypertension due to chronic renal failure. *Am J Hypertens* 1991; 4:20-6.
8. Zazgornik J, Biesenbach G, Forstenlehner M, Stummvoll K. Profile of antihypertensive drugs in hypertensive patients on renal replacement therapy (RRT). *Clin Nephrol* 1997; 48(6):337-40.
9. Griffith TF, Chua BS, Allen AS, Klassen PS, Reddan DN, Czczech LA. Characteristics of treated hypertension in incident hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(6):1260-9.
10. Efrati S, Zaidenstein R, Dishy V, et al. ACE inhibitors and survival of hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 40:1023-9.
11. Reardon LS. Hyperkalemia in outpatients using angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Arch Int Med* 1998; 158:26-32.
12. Palmer BF. Managing hyperkalemia caused by inhibitor of renin-angiotensin-aldosterone system. *N Engl J Med* 2004; 351:585-92.
13. Panese S, Martin R, Virginillo M. Mechanism of enhanced cellular potassium secretion in man with chronic renal failure. *Kidney Int* 1989; 31:1377-82.
14. Keilani T, Schlueter W, Molteni A, Batlle DC. Converting enzyme inhibition with foscipril does not suppress plasma aldosterone and may not cause hyperkalemia despite moderate renal impairment. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2:281.
15. Mousa D, Rassoul Z, Popovich W, et al. A new treatment for interdialytic hyperkalemia – the use of foscipril sodium. *Am J Nephrol* 1999; 19:395-9.
16. Albitar S, Genin R, Fen-Chong M, et al. High dose enalapril impairs the response to erythropoietin treatment in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:1206-10.

HYPERKALEMIA IN HYPERTENSIVE PATIENTS UNDERGOING REGULAR HEMODIALYSIS DURING ENALAPRIL AND FOSINOPRIL THERAPY

Nada DIMKOVIĆ¹, Tanja ĐORĐEVIĆ¹, Jovan POPOVIĆ¹, Siniša DIMKOVIĆ², Biserka TIRMENŠTAJN-JANKOVIĆ³,
Milenko ŽIVANOVIĆ³, Svetlana ŽIKIĆ³, Jasminka BOBANOVIĆ-HASKOVIĆ³

¹Center for renal diseases and metabolic disorders with dialysis center „Prof. Dr. Vasilije Jovanović”, Zvezdara University Medical Center, Belgrade; ²Center for cardiovascular diseases, Zvezdara University Medical Center, Belgrade; ³Department of Nephrology and Hemodialysis, Medical Center, Zaječar

INTRODUCTION Hypertension is evident in 80%-85% of patients with chronic renal failure and antihypertensive therapy is needed in 25%-30% of patients. Apart from antihypertensive effect, ACEi's decrease the left ventricular hypertrophy and mortality in dialysis patients. Even so, their use is limited due to hyperkalemia.

OBJECTIVE The objective of the study was to compare the effect of fosinopril and enalapril on serum potassium level in hypertensive hemodialysis patients.

METHOD Prospective pilot study included 16 patients undergoing chronic hemodialysis, with mean age of 58.9±9.6 years and mean duration of hypertension 11.3±7.1 years. The effect of antihypertensive drugs of equivalent dose was followed during three periods (three months each): period 1 (therapy with enalapril), period 2 (therapy with fosinopril) and period 3 (therapy with enalapril). Dialysis conditions were constant and patients were without signs of catabolic state. Laboratory results were followed on monthly basis and mean values were compared by ANOVA-one way test. Difference between variables between periods was tested using Bonferoni method.

RESULTS There was significant difference between mean serum potassium levels throughout three therapeutic periods (5.88±0.38 vs. 4.99±0.44 vs. 5.46±0.46mmol/l; p<0.001). Difference was evident even in the first month of fosinopril therapy.

The effect can not be explained by dialysis adequacy since Kt/V was similar throughout three treatment periods (1.18±0.24 vs. 1.25±0.21 vs. 1.25±0.14; p=ns). Systolic blood pressure was regulated even better with fosinopril than with enalapril (187.5±21.4 mmHg vs. 160.0±20.0 mmHg; p=0.01) and this effect was prolonged during period 3 (160.0±26.1mmHg). Hemoglobin values mainly depended on specific anemia therapy and not on particular ACEi drug.

CONCLUSION Fosinopril carries less risk of hyperkalemia in hypertensive hemodialysis patients than enalapril. Although definite conclusion may be drawn after well-designed studies, the results presented in this pilot study suggest that fosinopril may be recommended for hypertensive hemodialysis patients who are at risk to develop inter-dialytic hyperkalemia.

Key words: hyperkalemia; hemodialysis; fosinopril; enalapril

Nada DIMKOVIĆ

Centar za bubrežne bolesti i metaboličke poremećaje sa centrom za dijalizu „Prof. dr Vasilije Jovanović”

Kliničko-bolnički centar „Zvezdara”

Dimitrija Tucovića 161, 11000 Beograd

Tel.: 011 308 8053

E-mail: dim@eunet.yu

КОМПЛИКАЦИЈЕ ТРИПЛЕ ОСТЕОТОМИЈЕ КАРЛИЦЕ И НАЧИНИ ЊИХОВОГ ПРЕВАЗИЛАЖЕЊА

Зоран ВУКАШИНОВИЋ¹, Душко СПАСОВСКИ²

¹Институт за ортопедско-хируршке болести „Бањица”, Београд;

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

КРАТАК САДРЖАЈ

Аутори приказују искуства са триплом остеотомијом карлице после осам година примене и наглашавају како је дошло до увођења овог метода у свакодневну клиничку праксу код нас. У раду је приказано 70 кукова оперисаних методом по Тонис-Владимирову (*Tonnis-Vladimirov*) код 59 болесника просечног узраста од 15 година и једног месеца. Резултати лечења процењени су у анатомском и функционалном смислу. Анатомско побољшање процењивано је повећањем *СЕ* угла по Вибергу (*Wiberg*), који је пре хируршког лечења био од -6 степени до 33 степена ($16,1 \pm 10,2$ степена), а по завршетку лечења 15-68 степени ($43,1 \pm 11,1$ степен). Применом Студентовог *t*-теста за везане узорке утврђено је да је та разлика била високо статистички значајна ($t = -14,27$; $p < 0,01$). Гегање, храмање и обим покрета одређивали су функцију оперисаног кука и код свих хируршки лечених испитаника потврђено је функционално побољшање, које, додуше, није било статистички значајно. Аутори такође приказују компликације које су се током лечења јављале, а које ретко настају, као што је асимптоматско незарастање остеотомија пубичних, односно исхијадичних костију код седам болесника, и дају смернице за њихово савладавање.

Кључне речи: трипла остеотомија карлице; дисплазија ацетабулума; адолесценција; компликације

УВОД

Трипла остеотомија карлице је у нашој средини почела да се примењује 1996. године, после суочавања са бројним проблемима у решавању, пре свега, дисплазије ацетабулума код адолесцената, а затим и других патолошких стања који се манифестују неподударношћу зглобних површина у куку, ради превенције превремене дегенерације зглоба и раног инвалидитета. У прошлости је било покушаја да се ови проблеми реше на разне начине, до 1960. године углавном остеотомијама бутне кости и екстраартикуларним ацетабулопластикама, а после тога бројним новим техникама за реконструкцију или реоријентацију ацетабулума [1-8].

Током развоја ортопедске хирургије у нашој земљи у употреби су били разни, углавном слични, хируршки поступци: корективне централне остеотомије проксималног фемура, остеотомије карлице по Пембертону (*Pemberton*), Салтеру (*Salter*) и Кјарију (*Chiari*), те тзв. шелф (*shelf*) ацетабулопластике. Многи случајеви су били мање-више успешно лечени помнутим процедурама. На највеће тешкоће се, ипак, наилазило код болесника адолесцентног узраста [4-6, 9].

Централне остеотомије проксималног фемура, претежно варизационе, доводиле су до неприхватљивог скраћења оперисане ноге, позитивног Тренделенбурговог знака и гегања [4-6, 9]. Салтерова остеотомија карлице, иако врло успешна код млађе деце, није доводила до добре реоријентације диспластичног ацетабулума код деце старије од седам-осам година због смањене еластичности фиброкартилагинозних спојева. Штавише, код старије деце се јављао такозвани анти-Салтеров ефекат, који је изазван повећаним притиском на зглобну хрскавицу главе бутне кости (што не само да није спречило настанак дегенеративних промена, већ их је и стимулисало), као и продужење оперисане ноге са недовољном покривеношћу гла-

ве бутне кости [4-6, 9]. Кјаријева остеотомија карлице је обезбеђивала извесну покривеност главе бутне кости, али не и подударност зглобних површина, уз неизбежне биомеханичке поремећаје, скраћење ноге, често позитиван Тренделенбургов знак и гегање [4-6, 9]. Шелф ацетабулопластике нису могле да обезбеде ни подударност зглобних површина, нити покривеност довољну да поднесе оптерећење ослонца [4-6, 9].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се сагледају и прикажу могућности трипле остеотомије карлице у лечењу дисплазије ацетабулума и других поремећаја који се манифестују неподударношћу зглобних површина кука у адолесценцији, а посебно да се анализирају компликације овог хируршког поступка и начини њиховог превазилажења.

МЕТОД РАДА

После много година искуства са горенаведеним поступцима, као и проблемима које су они изазвали, 1996. године почели смо са применом Тонисове (*Tonnis*) технике трипле остеотомије карлице, модификоване по Владимирову [6]. Тонис је своју триплу остеотомију описао 1979. године [6, 10, 11]. У поређењу са већином других остеотомија, њена предност је у веома проксималној остеотомији исхијадичне кости, сасвим близу ацетабулума. Како су остеотомије пубичне и илијачне кости такође близу ацетабулума, антеролатерална ротација је могућа и знатно лакша него код осталих, наоко сличних, остеотомија. После постизања жељене корекције, део ацетабулума се на новом месту стабилизује иглама, односно завртњима. Модификација по Владимирову са-

стоји се у различитом хируршком приступу. Наиме, и илиопубична и исхиопубична остеотомија се раде кроз један, медијални хируршки приступ, без сечења адукторне мускулатуре.

Прва трипла остеотомија карлице уопште, и то на описани начин, урађена је у нашој земљи (тадашњој Југославији) 22. новембра 1996. године у Институту за ортопедско-хируршке болести „Бањица” у Београду [7]. Отада до данас урађено је 70 оваквих операција. Хируршки је лечено 59 болесника (48 женског и 11 мушког пола), а код 11 болесника остеотомија је урађена на оба кука. Болесници су у просеку били узрasta од 15 година и једног месеца (од осам година и седам месеци до 33 године). Ниједан болесник после операције није био имобилисан, рехабилитација је код већине почињала већ трећег дана од операције, а ослонац дозвољаван три-четири месеца после операције, након рендгенске потврде зарастања остеотомираних костију.

Када је реч о патолошком процесу који је изазвао недовољну покривеност и неподударност зглобних површина, код 42 кука у питању је био развојни поремећај, код 19 кукова постредукциона исхемијска некроза, код осам кукова Лег-Калве-Пертесова (*Legg-Calve-Perthes*) болест, а код једног кука фиброзна дисплазија у интертрохантерној регији са патолошким преломом и последичном асептичном некрозом. Изолована трипла остеотомија карлице урађена је код 61 кука, а заједно са корективном централном остеотомијом бутне кости (абревијационо-деротационом) код два кука. На овај начин је, наравно, уз отворену репозицију, решен и случај потпуне високе луксације. Код шест кукова је уз триплу остеотомију карлице рађено и спуштање, односно рађена је латерализација великог трохантера, и то код случајева који су последица постредукционе исхемијске некрозе.

Известан број болесника (63 кука) претходно је лечен што нехируршки, што хируршки. У групи болесника с развојним поремећајем кука без јатрогених постредукционих промена претходно је било оперисано шест кукова, и то: две деротационе остеотомије фемура, две Салтерове остеотомије карлице, отворена репозиција кука са Салтеровом остеотомијом карлице и корективном остеотомијом фемура и дупла остеотомија карлице. У групи болесника са постредукционом исхемијском некрозом претходно је разним хируршким процедурама оперисано шест кукова. Болесник са фиброзна дисплазијом у интертрохантерној регији и последицама те промене такође је претходно био оперисан. Код свих ових болесника трипла остеотомија карлице рађена је као реинтервентни хируршки поступак. Болесници са Лег-Калве-Пертесовом болешћу који су лечени триплом остеотомијом карлице претходно нису били оперисани. После операције сви болесници су надгледани најмање 18 месеци (просечно 35 месеци).

РЕЗУЛТАТИ

Резултати лечења процењивани су у анатомском и функционалном смислу.

Код 69 оперисаних кукова (98,6%) постигнути су побољшање покривености главе фемура и веома добра подударност зглобних површина. Код једног болесника, где је направљен индикациони промашај, стање покривености после операције је било лошије, подударност зглобних површина није постигнута и дошло је до раних дегенеративних промена.

За процену преоперационог анатомског стања и постоперационе корекције коришћен је *СЕ* угао по Вибергу (*Wiberg*) као веома осетљив метод. Он, додуше, подразумева процену покривености само у фронталној равни. За потпунију оријентацију могла би се користити тродимензионална процена [12]. Код свих болесника преоперациони *СЕ* угао је био од -6 степени до 33 степена ($16,1 \pm 10,2$), а постоперациони 15-68 степени ($43,1 \pm 11,1$). Побољшање *СЕ* угла постигнуто хируршким путем је, у односу на *СЕ* угао пре операције, високо статистички значајно према резултатима Студентовог *t*-теста за везане узорке ($t = -14,27$; $p < 0,01$).

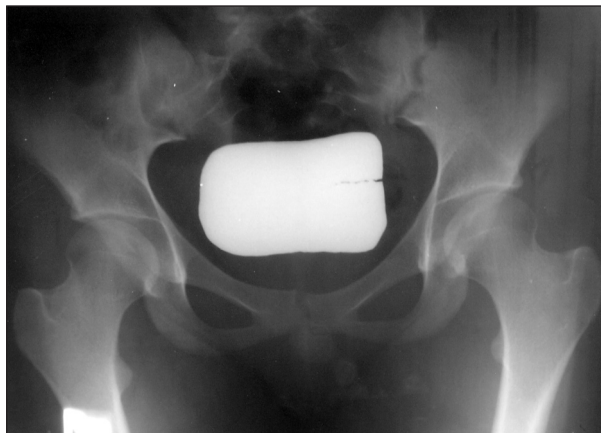
Посматрано посебно у тзв. подгрупама, утврђена је слична разлика, односно побољшање хируршки постигнуте садржаности. У подгрупи болесника с развојним поремећајем кука преоперациони *СЕ* угао је био $15,8 \pm 7,2$ степена, а завршни *СЕ* угао $44,3 \pm 13,4$ степена; коефицијент варијације од 41,92% условио је испитивање значајности разлике тестом знакова ($p < 0,01$). У подгрупи болесника са посредукционом исхемијском некрозом почетни *СЕ* угао је био $15,1 \pm 6,4$ степена, а завршни $41,4 \pm 7,4$ степена; и овде је испитивање обављено на исти начин због коефицијента варијације од 42,4% ($p < 0,01$). У подгрупи испитаника оболелих од Лег-Калве-Пертесове болести преоперациони *СЕ* угао је био $26,7 \pm 6,2$ степена, а завршни $42,1 \pm 9,3$ степена; овде је коефицијент варијације од 22,6% омогућио испитивање Студентовим *t*-тестом за везане узорке, те се такође показала висока статистичка значајност разлике ($t = 6,382$; $p < 0,01$). Осим тога, запажено је да се и стање неоперисаног кука после операције побољшало. На испитиваном материјалу почетна вредност *СЕ* угла неоперисаних кукова била је $28,7 \pm 11,9$ степени, а завршна $30,6 \pm 12,1$ степен. Разлика је испитана тестом знакова и показала је високу статистичку значајност ($Z = -3,330$; $p < 0,01$).

Гегање, храмање и обим покрета одређивали су функцију оперисаног кука. Пре хируршког лечења гегало је 18 болесника, а код 16 од њих на завршној процени није забележено гегање. Код три болесника од свих који пре операције нису гегали уочени су назначен Тренделенбургов знак и дискретна промена хода. Побољшање снаге пелвитрохантерне мускулатуре и бољи ход после хируршког лечења показали су високо значајну статистичку разлику (тест знакова; $p < 0,01$).

Храмање је пре операције дијагностиковано код 22 болесника, а постоперационо се задржало код свега пет. Од оних који пре хируршког лечења нису храмали код четворо је на завршној процени уочен благи поремећај хода. Корекција хода после физикалне терапије након операције постигнута је у високо статистички значајном проценту (тест знакова, $p < 0,01$).

Разлика у обиму покрета пре операције и на завршном прегледу такође је испитана тестом знакова.

У подгрупи болесника с развојним поремећајем кука, где ни пре операције није било значајнијих испада, није потврђена статистички значајна разлика у обиму покрета ни у сагиталној, ни у фронталној, ни у хоризонталној равни. У подгрупи болесника са по-



СЛИКА 1. Адолесцентна дисплазија ацетабулума левог кука.
FIGURE 1. Adolescent acetabular dysplasia of the left hip.



СЛИКА 2. Адолесцентна дисплазија ацетабулума левог кука лечена триплом остеотомијом карлице: асимптоматска псеудоартроза пубичне и исхијадичне кости после хируршког лечења.

FIGURE 2. Adolescent acetabular dysplasia of the left hip treated by triple pelvic osteotomy: asymptomatic nonunions of pubic and ischial bone postoperatively.



СЛИКА 3. Адолесцентна дисплазија ацетабулума левог кука лечена триплом остеотомијом карлице: асимптоматска псеудоартроза пубичне и исхијадичне кости – завршни резултат.

FIGURE 3. Adolescent acetabular dysplasia of the left hip treated by triple pelvic osteotomy: asymptomatic nonunions of pubic and ischial bone – final result.

стредукционом исхемијском некрозом кука утврђено је статистички значајно побољшање само флексије ($p < 0,05$), док разлике у обиму осталих покрета нису показале статистичку значајност. У подгрупи болесника са Лег-Калве-Пертесовом болешћу дошло је до видног побољшања унутрашње ротације и абдукције, који су једини били слаби пре операције, али разлика није била статистички значајна.

Компликација током хируршког лечења је било, али не много. На једном куку је после операције дијагностикована дубока инфекција, потпуно санирана раним дебридманом и антибиотицима који су примењени парентерално, али учесталост ове инфекције после ортопедскохируршког лечења је уобичајена. Код једног болесника је дијагностикована блага, једва видљива, пареза *n. peroneus*, која је после краткотрајне примене кортикостероида и витамина *B* уз интензиван физикални третман излечена. Она се јавила као последица трауматског едема *n. ishiadicus*, који је настао после грубљег хируршког рада при нешто нижој остеотомији исхијадичне кости и хематома који се том приликом развио. Код седам оперисаних кукова био је проблем незарастања остеотомије, и то код два болесника само пубичне кости, а код пет и пубичне и исхијадичне кости (илијачна кост је зарасла код свих болесника). Све незарасле остеотомије су потврђене међу првооперисаним болесницима, када је урађена остеотомија „ресекционог” типа, што је касније измењено, и све су биле потпуно асимптоматске (Слике 1, 2, 3).

ДИСКУСИЈА

До сличних резултата (значајно побољшање покривености главе фемура и веома добра подударност зглобних површина) дошли су и други аутори: Гиј (*Guille*) и сарадници [2], Питерс (*Peters*) и сарадници [9], Коејман (*Kooijman*) и сарадници [13], Кумар (*Kumar*) и сарадници [14] и Трамбл (*Trumble*) и сарадници [15]. Разлика је само у томе што је у поменутих серијама био значајно већи проценат симптоматских дисплазија, те је изванредан број болесника касније био подвргнут алоартропластичним процедурама због унапредовалих дегенеративних промена.

Када је реч о компликацијама, сличан, мањи или већи проценат компликација наводе и други аутори. Киршнер (*Kirschner*) и сарадници [16] описују седам псеудоартроза пубичне или исхијадичне кости у групи од 48 оперисаних кукова. Чаунер (*Tschauner*) и сарадници [17] приказују пет псеудоартроза пубичне и исхијадичне кости код 409 оперисаних болесника (1,2%). Нозава (*Nozawa*) и сарадници [18] нису забележили ниједну компликацију ни код једног од 55 оперисаних кукова. Крокарел (*Crockarell*) и сарадници [19] су описали више разноврсних компликација у својој серији од 21 оперисаног кука: две парализе перонеуса, три пубичне и исхијадичне псеудоартрозе, хетеротопну осификацију код пет болесника. Дал Монте (*Dal Monte*) и сарадници [20] нису приказали специфичне компликације у својој серији од 26 оперисаних кукова, иако су навели погоршање центраже код чак трећине испитаника.

ЗАКЉУЧАК

Трипла остеотомија карлице се показала као идеалан поступак за савладавање дисплазије ацетабулума и неподударности зглобних окрајака у куку код болесника узраста од осам до десет година, када се добри резултати више не могу постићи Салтеровом остеотомијом карлице. Овај поступак дозвољава потпуну покретљивост ацетабулума и његову лаку реоријентацију у адолесцентном периоду, глава бутне кости не трпи повећани притисак, нема разлике у дужини екстремитета после хируршког лечења, зарастање остеотомираних костију је добро (поготово ако се при остеотомији не ради ресекција кости!), а функционални опоравак је брз и потпун. Верујемо да су на овај начин створени услови за превенцију ране артрозе и да је квалитет живота болесника побољшан. Осим тога, на овај начин су и смањени трошкови дугог и тешког лечења, као и радна неспособност болесника.

Током овог хируршког поступка јавља се мали број компликација, које су ипак непожељне. Мада практично не ремете жељени резултат, оне онеспокојавају и хирурга и болесника, те се треба борити да се учесталост њиховог јављања сведе на најмању могућу меру. Ми смо током стицања искуства с овим хируршким поступком у томе успели, а доказ је то што су се оне углавном јављале у првим годинама његове примене. Савладавање две првопоменуте компликације било је лако: боља преоперациона обрада и припрема болесника, већа пажња посвећена аспеси и антисепси, односно нежнији хируршки поступак и брижљива хемостаза током операције. Када је у питању трећа поменута компликација – псеудоартроза пубичне, односно исхијадичне кости – која је била најучесталија, требало нам је времена да схватимо зашто до ње долази. Прецизним испитивањем свих болесника са поменутом компликацијом, а код два болесника чак и интраоперационим увидом при покушају секундарне остеопластике, закључили смо да су у питању биле дефект-псеудоартрозе које су настале услед превелике ресекције при остеотомирању кости, те мишићне интерпозиције која је спречавала контакт костију и уобичајено добро зарастање код ових младих болесника. Ресекциона остеотомија је део оригиналног хируршког поступка чији је циљ стварање услова за жељену дислокацију, односно реоријентацију ацетабулума. Схвативши узроке ове компликације, хируршки поступак смо изменили тако што смо ресекциону остеотомију тестером заменили остеотомијом длетом без ресекције кости. На тај начин долазило је до нагњечења кости и смањења њене чврстине тако да смо и даље били у могућности да постигнемо жељену дислокацију, а из-

бегавали смо дефект кости и мишићну интерпозицију (односно сметњу зарастању).

ЛИТЕРАТУРА

1. Faciszewski T, Coleman SS, Biddulph G. Triple innominate osteotomy for acetabular dysplasia. *J Pediatr Orthop* 1993; 13:426-30.
2. Guille JT, Forlin E, Kumar SJ, MacEwen GD. Triple osteotomy of the innominate bone in treatment of developmental dysplasia of the hip. *J Pediatr Orthop* 1992; 12(6):718-21.
3. Monod A, Filipe G. Triple osteotomy of the pelvis in children. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 1989; 75(8):524-31.
4. Sanchez-Sotelo J, Trousdale RT, Berry DJ, Cabanela ME. Surgical treatment of developmental dysplasia of the hip in adults: I. Nonarthroplasty options. *J Am Acad Orthop Surg* 2002; 10(5):321-33.
5. Schulitz KP, Roggenland G. Triple osteotomy of the pelvis in dysplastic hip joints in children and adults. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 1991; 129(3):209-16.
6. Vladimirov B. Periacetabular triple osteotomy of the pelvis. *Acta Orthop Jugosl* 1997; 28(1):5-8.
7. Vukašinović Z, Zajić Lj, Slavković S, Vukadin O, Miličević S. Triple pelvic osteotomy, first experience in Yugoslavia. *Magyar Traumatalogia, Ortopedia, Kezbeszet, Plasztikai Sebeszet* 1999; 2:116-9.
8. Gillingham BL, Sanchez AA, Wenger DR. Pelvic osteotomies for the treatment of hip dysplasia in children and young adults. *J Am Acad Orthop Surg* 1999; 7:325-37.
9. Peters CL, Fukushima BW, Park TK, Coleman SS, Dunn HK. Triple innominate osteotomy in young adults for the treatment of acetabular dysplasia: a 9-year follow-up study. *Orthopedics* 2001; 24(6):565-9.
10. Tonnis D, Behrens K, Tscharni F. A modified technique of the triple pelvic osteotomy: early results. *J Pediatr Orthop* 1981; 1(3):241-9.
11. Tonnis D, Arning A, Bloch M, Heinecke A, Kalchschmidt K. Triple pelvic osteotomy. *J Pediatr Orthop (B)* 1994; 3(1):54-67.
12. Kleuver M de, Kapitein PJC, Kooijman MAP, Limbeek J van, Pavlov PW, Veth RPH. Acetabular coverage of the femoral head after triple pelvic osteotomy. *Acta Orthop Scand* 1999; 70(6):583-8.
13. Kooijman MA, Pavlov PW. Triple osteotomy of the pelvis. A review of 51 cases. *Clin Orthop* 1990; 255:133-7.
14. Kumar SJ, MacEwen GD, Jaykumar AS. Triple osteotomy of the innominate bone for the treatment of congenital hip dysplasia. *J Pediatr Orthop* 1986; 6(4):393-8.
15. Trumble SJ, Mayo KA, Mast JW. The periacetabular osteotomy. Minimum 2 year follow-up in more than 100 hips. *Clin Orthop* 1999; 363:54-63.
16. Kirschner S, Raab P, Wild A, Krauspe R. Kurz- bis mittelfristige klinische und radiologische ergebnisse mit der dreifachen beckenosteotomie nach Tonnis im jugend- und erwachsenenalter. *Z Orthop* 2002; 140:523-6.
17. Tschauer C, Sylkin AQ, Hofmann S, Graf R. Painful nonunion after triple pelvic osteotomy. Report of five cases. *J Bone Joint Surg (Br)* 2003; 85(7):953-5.
18. Nozawa M, Shitoto K, Matsuda K, Kurosawa H. Rotational acetabular osteotomy for acetabular dysplasia. A follow-up for more than ten years. *J Bone Joint Surg (Br)* 2002; 84(1):59-65.
19. Crockarell JJR, Trousdale RT, Cabanela ME, Berry DJ. Early experience and results with the periacetabular osteotomy. The Mayo Clinic experience. *Clin Orthop* 1999; 363:45-53.
20. Dal Monte A, Marchiodi L, Soncini G, Valdiserri L. Long term results of triradiate osteotomy of the pelvis. A follow-up study of 26 hips. *Ital J Orthop Traumatol* 1985; 11(4):403-8.

TRIPLE PELVIC OSTEOTOMY – COMPLICATIONS AND HOW TO AVOID THEM

Zoran VUKAŠINOVIĆ¹, Duško SPASOVSKI²

¹Institute of Orthopedic Surgery „Banjica“, Belgrade; ²Institute of Orthopedic Surgery and Traumatology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

ABSTRACT

Authors reviewed their eight-year long experience with triple pelvic osteotomy. They explained the way of introduction of this procedure into everyday clinical practice. Seventy hips were operated using Tonnis-Vladimirov method in fifty nine patients of an average age of 15 years and one month. Treatment results were evaluated, both anatomically and functionally. Anatomic improvement was recorded by measuring the CE angle of Wiberg. Preoperatively, it ranged from –6 to 33 degrees (16.1 ± 10.2 degrees), and at the end of treatment, it ranged from 15 to 68 degrees (43.1 ± 11.1 degrees) – the difference proved to be highly significant (Student test $t = -14.27$, $p < 0.01$). Functional improvement (absence of waddling gait or limp as well as better range of motion) was noted in almost

all cases, although the difference was not statistically significant. In addition, the authors presented some very rare complications – asymptomatic pubic and/or ischial nonunion in seven patients.

Key words: triple pelvic osteotomy; acetabular dysplasia; adolescence; complications

Zoran VUKAŠINOVIĆ
Institut za ortopedsko-hirurške bolesti „Banjica“
Mihajla Avramovića 28, 11040 Beograd
Tel.: 011 666 447
E-mail: zvukasin@beotel.yu

ПОВЕЗАНОСТ СТАЊА УХРАЊЕНОСТИ СА ПОЈЕДИНИМ ПОКАЗАТЕЉИМА ЗАПАЉЕЊСКОГ ПРОЦЕСА

Љиљана ШЕВИЋ¹, Милош МАКСИМОВИЋ², Небојша ЂУРИШИЋ¹,
Милан ГАЈИЋ², Јагода ЈОРГА²

¹Завод за здравствену заштиту радника ЖТП „Београд”, Београд;

²Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Гојазност је добро познат фактор ризика за развој метаболичких компликација и кардиоваскуларних обољења. С-реактивни протеин (CRP) је као показатељ запаљења изазвао у последње време велико занимање научника јер представља фактор ране процене кардиоваскуларног ризика.

Циљ рада Циљ овог рада је био да се утврди да ли постоји повезаност параметара стања ухрањености са појединим биохемијским показатељима запаљења.

Метод рада У истраживању је учествовало 220 болесника (просечне старости од 40,5±14,5 година) који су се јавили Саветовалишту за исхрану Института за хигијену Медицинског факултета у Београду. Стање ухрањености је процењивано преко индекса телесне масе (BMI) добијеног из мерених вредности телесне висине и масе, преко обима струка и из процента масти према препоруци Светске здравствене организације. Одређивање биохемијских параметара показатеља запаљења (CRP, фибриноген, С3) вршено је из узорка крви који су узети од болесника после дванаесточасовног гладовања.

Резултати Вредности испитиваних параметара су показале тенденцију повећања у односу на стање ухрањености. Средња вредност CRP, посматрана по квантилима BMI, и процента телесне масти показује повећање, те се анализом релативног ризика, при којој је ниво CRP у првом квантилу BMI узет као референтна вредност, добија повећање ризика у четвртој квантили за 1,55 пута (OR=0,731-3,296), односно 1,34 пута за проценат масти (OR=0,598-3,009). Исти налаз се потврђује и анализом линеарне корелације. Такође је утврђена статистички високо значајна корелација нивоа фибриногена и С3 са BMI и процентом телесне масти ($p<0,01$).

Закључак На основу добијених резултата може се закључити да би код свих болесника са повишеним вредностима BMI требало одредити и показатеље запаљењског процеса ради што бржег откривања и превенције последица атеросклерозе.

Кључне речи: CRP; индикатори стања ухрањености

УВОД

У последњој деценији 20. века дошло је до праве епидемије гојазности у целом свету [1]. При том је, с аспекта очувања здравља становништва, важно нагласити да је гојазност не само болест сама по себи, већ и фактор ризика за низ других обољења, пре свега масовних хроничних незаразних болести [2]. Новија истраживања су показала да постоји повезаност масовних хроничних незаразних обољења и атеросклерозе као запаљењске болести [3] с једне, и појединих показатеља запаљења с друге стране [4]. Међу овим показатељима значајно место имају фибриноген, С-реактивни протеин (CRP) и С3 комплемент.

CRP је један од главних показатеља коронарне и других болести кардиоваскуларног система [5], али и даље није јасан механизам укупног доприноса CRP процесу атеросклерозе и тромбозе крвних судова. Неспецифична производња CRP подржана пушењем и бактеријским и вирусним инфекцијама доприноси разарању ткива [6]. Поред тога, у последње две деценије се бележе значајни докази о повезаности CRP и појединих параметара стања ухрањености, као што су повећана телесна маса, индекс телесне масе (BMI), проценат телесне масти [7, 8]. CRP је откривен 1930. године и категорисан као „реактант акутне фазе” различитих стања (инфекција, запаљење, траума, дијабетес) који може иницирати процес опсонизације, фагоцитозу и одговор на запаљењску реакцију. Синтезише се у хепатоцитима и способан је да ве-

же полисахариде многих микроорганизама, а у присуству калцијума везује и фосфолипиде, као што је лецитин. Када се веже у комплексе, CRP постаје активатор система комплемента. Код здравих, мршавих особа CRP циркулише кроз плазму у малим концентрацијама (мањим од 3 mg/l). Ови нивои драматично расту као реакција на озледу, инфекцију или запаљење [9].

Фибриноген је протеин плазме који чини 2-3% свих протеина, синтетише се у јетри и учествује у хемостази, повећању крвног вискозитета и адхезији леукоцита. Фибриноген је један од фактора који је у веома блиској корелацији с осталим класичним факторима ризика за кардиоваскуларна обољења [10], као што су животна доб болесника, степен ухрањености (прекомерна телесна маса и гојазност), шећерна болест, пушење, хиперхолестеролемија, менопауза и коришћење оралних контрацептива [11].

Циркулишући С3 протеин је гликопротеин који се производи у јетри и један је од показатеља запаљења. Према наводима Мускарија (Muscari) и сарадника [12], висок ниво С3 је предиктор акутног инфаркта миокарда. Ниво С3 је такође повишен код особа које болују од дијабетес мелитуса [13], коронарне артеријске болести [12], хипертензије [14], особа које имају повишен ниво укупног холестерола, LDL холестерола и триглицерида [12]. Насупрот томе, снижење нивоа С3 је уочено код особа које су на редукционом режиму исхране и болесника с дијагнозом *Anorexia nervosa* [15].

ЦИЉ РАДА

Основни циљ рада је био да се утврди да ли постоји повезаност показатеља стања ухрањености и степена гојазности са појединим биохемијским показатељима запаљења.

МЕТОД РАДА

У истраживању је учествовало 220 болесника који су се јавили Саветовалишту за исхрану Института за хигијену Медицинског факултета у Београду у периоду од 1. до 15. марта 2004. године. Међу њима је било 33 мушкарца и 187 жена, просечне старости од $40,5 \pm 14,5$ година и просечног BMI од $31,82 \pm 6,04$.

Антропометријска испитивања

Болесницима су мерене телесна висина и телесна маса коришћењем антропометра и медицинске ваге са помичним тегом по стандардној процедури [16]. Из ових вредности је израчунаван BMI (*Body Mass Index*), а класификација стања ухрањености је вршена према препоруци Светске здравствене организације. Мерен је и обим струка, а здравствени ризик је класификован према истој препоруци [17]. Одређивана је и дебљина кожних набора на четири тачке по Дурнину (*Durnin*) и Вомерслају (*Womersley*) и израчунат проценат телесне масти [18].

Лабораторијска испитивања

Одређивање биохемијских параметара показатеља запаљења вршено је из узорка крви који су узети од болесника после дванаесточасовног гладовања пункцијом једне од кубиталних вена. Узорак је прикупљен у вакуум-епрувету (*Vacutainer*®) без адитива. Одређивање CRP обављено је на апарату *AEROSET*® (*Abbott Lab., USA*) у току истог дана тестовима фирме *Olympos*. Линеарност је била до 200 mg/l , док је

најмањи степен детекције био $0,00 \text{ mg/l}$. Вредности нивоа CRP до 3 mg/l представљају нормалне вредности, а веће од 3 mg/l се сматрају повишеним [19]. Узорак крви за одређивање фибриногена узет је у оригиналној вакуум-епрувети с адитивом (антикоагуланс натријум-цитрат). Концентрација фибриногена у плазми одређивана је турбидиметријски и ручно. Нормалне вредности фибриногена су $2\text{--}4 \text{ g/l}$. Комплемент $C3$ је одређиван комерцијалним тестом (*Abbott Laboratories, IL, USA*) за аутоматски анализатор *AEROSET*®. У питању је имунотурбидиметријски есеј квантитативног типа. Промена турбидитета се прати на таласној дужини од 604 nm . Према спецификацији произвођача, референтни интервал за $C3$ је $0,76\text{--}1,81 \text{ mg/l}$. Лимит откривања је $0,002 \text{ g/l}$, а лимит квантификације $0,005 \text{ g/l}$.

Статистичка обрада

Добијени подаци обрађени су помоћу софтверског пакета *SPSS 9.0*. Коришћени су Студентов t -тест, χ^2 -тест, Ман-Витнијев (*Mann-Whitney*) тест, Краскал-Волисов (*Kruskal-Wallis*) тест и анализа варијансе *ANOVA/MANOVA* процедура са зависним варијаблама.

РЕЗУЛТАТИ

Основне одлике испитаника

У табели 1 су приказане основне одлике испитаника, које показују да није било статистички значајне разлике у годинама старости и BMI као показатеља стања ухрањености. Статистички значајна разлика између жена и мушкараца утврђена је у обиму струка и у проценту телесне масти ($p < 0,01$), што је у складу с очекиваним полним карактеристикама. Вредности испитиваних показатеља запаљења (CRP и фибриноген) нису биле статистички различите код мушкараца и жена, изузев $C3$ ($1,38 \pm 0,16$ према $1,03 \pm 0,18$; $p < 0,001$).

ТАБЕЛА 1. Основне одлике испитаника.
TABLE 1. Basic characteristic of tested groups.

Варијабла Variable	Мушкарци Male (N=33)	Жене Female (N=187)	Статистичка значајност Statistical significance	Min-Max
Старост испитаника (године) Age of patients (years)	41.85 ± 12.84	40.27 ± 14.39	NS	19-70
BMI	33.07 ± 4.52	31.60 ± 6.26	NS	18.5-49.75
Обим струка (cm) Waist measurement (cm)	110.74 ± 11.92	95.44 ± 14.11	$p < 0.01$	59.0-140.0
Дебљина кожног набора бицепса (cm) Biceps skinfold (cm)	10.88 ± 4.94	14.77 ± 6.25	$p < 0.01$	2.20-40.40
Дебљина кожног набора испод лопатице (cm) Subscapular skinfold (cm)	25.09 ± 7.56	24.44 ± 9.56	NS	6.40-46.0
Телесна маст (%) Body fat (%)	30.97 ± 4.92	38.07 ± 5.76	$p < 0.01$	13.60-50.0
C-реактивни протеин (mg/l) C-reactive protein (mg/l)	3.17 ± 3.20	3.78 ± 3.91	NS	0.0-24.50
Фибриноген (g/l) Fibrinogen (g/l)	3.20 ± 0.63	3.60 ± 0.66	NS	2.10-6.20
C3 комплемент (mg/l) C3 complement (mg/l)	1.38 ± 0.16	1.03 ± 0.18	$p < 0.001$	0.59-1.67

NS – није статистички значајно; NS – not statistically significant

Биохемијски показатељи запаљења у односу на стање ухрањености

Вредности свих испитиваних параметара показују тенденцију повећања са повећањем степена гојазности, што се односи и на *CRP*. Средња вредност *CRP* посматрана по квантилима *BMI* показује повећање од $2,68 \pm 3,19$ *mg/l* до $4,34 \pm 4,07$ *mg/l*, али без статистички значајне разлике, која је одређена Краскал-Волисовим тестом. Када смо за границу нормалне вредности *CRP* узели концентрацију до 3,0 *mg/l*, повишене вредности су забележене код 41,8% болесника у првом квантилу, односно код 52,7% болесника у четвртном квантилу, што такође није статистички значајно ($\chi^2=1,313$; $p>0,05$) (Графикон 1). Међутим, анализом релативног ризика, при којој је ниво *CRP* у првом квантилу узет као референтна вредност, утврђено је повећање ризика у четвртном квантилу за 1,55 пута ($OR=0,731-3,296$), што јасно показује значај повећања *CRP* у односу на *BMI*.

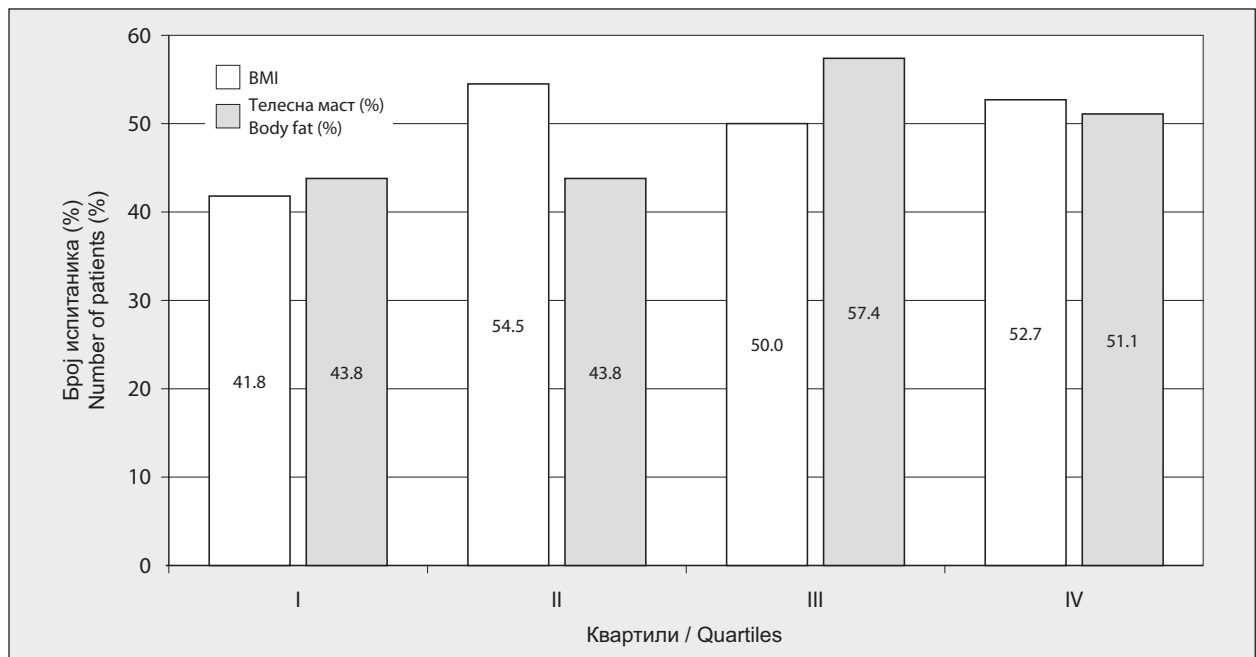
Статистички високо значајна разлика забележена је у повећању вредности фибриногена по квантилима ($p<0,01$) применом теста *ANOVA*: $F_{(3,218)}=4,914$ ($p=0,003$). Статистички високо значајна разлика забележена је и у повећању нивоа *C3* по квантили-

ма ($p<0,01$) применом теста *ANOVA*: $F_{(3,201)}=13,406$ ($p=0,0001$) (Табела 2).

Када се анализира средња вредност нивоа *CRP* праћена по квантилима процента телесне масти, примећује се повећање од $2,61 \pm 2,73$ *mg/l* до $4,34 \pm 4,37$ *mg/l*, али без статистички значајне разлике одређене Краскал-Волисовим тестом. Када се за границу нормалне вредности *CRP* узме концентрација од 3,0 *mg/l*, повећане вредности се бележе код 43,8% болесника у првом квантилу, односно код 51,1% болесника у четвртном квантилу, што такође није статистички значајно (Графикон 1).

Анализом релативног ризика, при којој је први квантил процента масти узет као референтна вредност, добија се однос ризика од 1:1,34 ($OR=0,598-3,009$), што је нешто мање него за *BMI*. Статистички веома високо значајно повећање вредности фибриногена по квантилима телесне масти је показан применом *ANOVA* теста ($F_{(3,189)}=10,398$; $p<0,0001$), а статистички високо значајно повећање нивоа *C3* бележи се по квантилима процента масти такође приказано применом *ANOVA* ($F_{(3,218)}=4,14$; $p<0,01$) (Табела 3).

Утврђена је статистички значајна корелација нивоа *CRP* са параметрима стања ухрањености, и то *BMI* ($r=0,148$; $p<0,05$) и процентом телесне масти



ГРАФИКОН 1. Број испитаника са повишеним вредностима *CRP* према квантилима *BMI* и проценту телесне масти.
GRARPH 1. Number of patients with elevated *CRP* values according to *BMI* and percent of body fat quartiles.

ТАБЕЛА 2. Биохемијски показатељи запаљења у односу на квантиле *BMI*.
TABLE 2. Biochemical inflammation markers according to *BMI* quartiles.

Показатељи запаљења Inflammatory markers	BMI квантили BMI quartiles				Статистичка значајност Statistical significance
	I	II	III	IV	
C-реактивни протеин (mg/l) C-reactive protein (mg/l)	2.68 ± 3.19	4.23 ± 4.47	3.46 ± 3.26	4.34 ± 4.07	NS
Фибриноген (g/l) Fibrinogen (g/l)	3.37 ± 0.58	3.39 ± 0.56	3.61 ± 0.68	3.78 ± 0.76	$p<0.003$
C3 комплемент (mg/l) C3 complement (mg/l)	0.93 ± 0.14	1.01 ± 0.16	1.03 ± 0.17	1.13 ± 0.17	$p<0.001$

ТАБЕЛА 3. Биохемијски показатељи запаљења у односу на квилртиле процента масти.
TABLE 3. Biochemical inflammation markers according to percent of body fat quartiles.

Показатељи запаљења Inflammatory markers	Квилртили телесне масти (%) Body fat quartiles (%)				Статистичка значајност Statistical significance
	I	II	III	IV	
C-реактивни протеин (mg/l) C-reactive protein (mg/l)	2.61±2.73	3.01±3.46	3.87±3.21	4.34±4.37	NS
Фибриноген (g/l) Fibrinogen (g/l)	3.17±0.51	3.5±0.64	3.80±0.64	3.76±0.69	$p<0.01$
C3 комплемент (mg/l) C3 complement (mg/l)	0.94±0.13	0.98±0.18	1.06±0.17	1.11±0.19	$p<0.01$

($r=0,164$; $p<0,05$). Такође постоји статистички високо значајна корелација нивоа фибриногена са BMI ($r=0,263$; $p<0,01$) и процентом телесне масти ($r=0,342$; $p<0,01$) и C3 ($r=0,397$; $p<0,01$; $r=0,403$; $p<0,01$).

ДИСКУСИЈА

Добијени резултати су потврдили да постоји позитивна корелација између показатеља запаљења, као што су CRP, фибриноген и C3 комплемент, и параметара стања ухрањености. Ниво CRP праћено по квилртилима BMI показује тенденцију повећања са повећањем вредности BMI. Просечна вредност нивоа CRP у првом квилртилу је $2,68\pm 3,19$ mg/l и повећава се према четвртном квилртилу, где је $4,34\pm 4,37$ mg/l. Ове разлике нису статистички значајне. Други аутори наводе исте резултате у односу на ниво CRP и степен ухрањености израженог преко BMI у свим старосним групама [7, 20, 21].

Ризик за повећање нивоа CRP код болесника који се налазе у четвртном квилртилу по BMI у односу на болеснике из првог квилртила је 1,55 пута већи. Узимајући у обзир и друга слична истраживања, може се рећи да су резултати у складу с налазима Мендала (Mendall) и сарадника [20], свакако не губећи из вида условност поређења добијених резултата. Тумачењем ових налаза у светлу укупног ризика за настанак кардиоваскуларних болести процењује се да је ризик за јављање ових обољења код повишеног нивоа CRP 1,49 [22]. У испитиваној групи жена бележи се просечно већа концентрација CRP, али без статистички значајне разлике по полу (Табела 1). За разлику од ових резултата, у појединим студијама [7, 23] се назначавало виши нивои CRP код жена него код мушкараца, чиме се жене сврставају у ризичну групу. Међутим, нејасно је да ли пол одређује однос између CRP и општекорисних показатеља стања ухрањености (BMI, обим струка и однос између струка и кукова) или су добијени резултати последица разлике међу расама [24].

Многобројне епидемиолошке студије указују на везу између повишеног нивоа фибриногена и ризика за атеросклеротску болест и кардиоваскуларне болести. Линдал (Lindahl) и сарадници [25] сугеришу да повишен ниво фибриногена удружен са повећаним вредностима CRP представља фактор ризика за настанак кардиоваскуларних обољења. У испитиваној групи жена добијена је просечно већа вредност фибриногена него у испитиваној групи мушкараца,

али без статистички значајне разлике. Посматрајући испитиване групе у целини, примећује се статистички значајно повећање нивоа фибриногена који прати повећање BMI (Табела 2). У студији са више од 7.500 испитаника фибриноген је показао позитивну корелацију са годинама старости, BMI и осталим факторима запаљења [26].

У многим студијама доказана је повезаност C3 комплемента са BMI [12]. Поједини истраживачи сматрају да је ниво C3 повишен код 30% гојазних болесника [27]. Средње вредности C3 комплемента добијене у овом истраживању показују високо статистички значајно повећање са повећањем степена гојазности, било да је тај степен изражен преко BMI, где је разлика вредности у првом и четвртном квилртилу 22%, или преко процента масти, где су те разлике за 18% веће у корист четвртог квилртила (Табела 2 и 3).

Индекс телесне масе (BMI) узет је договорно као мера ухрањености, али је састав тела, у смислу учешћа масне и мишићне компоненте, тај који одређује укупни здравствени ризик, што би значило да је, поред BMI, неопходно укључити и неке друге методе процене телесне композиције. У овом испитивању то је урађено мерењем обима струка, који је коришћен за процену типа распореда масног ткива, и одређивањем процента масти. Тако је утврђено да је повећање процента телесне масти праћено повећањем вредности CRP. Просечна вредност нивоа CRP у првом квилртилу је $2,61\pm 2,73$ mg/l и показује тенденцију повећања до четвртог квилртила, достижући просечну вредност од $4,34\pm 4,37$ mg/l (Табела 3). Анализа релативног ризика показује повећање од 1 на 1,34 у последњем квилртилу. Ови резултати су у складу са налазима Лемјеа (Lemieux) и сарадника [28] добијеним у групи од 159 мушкараца старости од 22 до 63 године. Сличне резултате су саопштили и Форои (Forouhi) и сарадници [29], који су истраживање обавили на 113 испитаника оба пола. Они су, при том, нагласак ставили на нагомилавање висцералне масти, али у овом раду није потврђена таква корелација праћена преко обима струка.

Ридкер (Ridker) [30] сматра да је CRP веома добар предиктор за откривање кардиоваскуларних обољења и почетка атеросклеротске болести. Резултате овог истраживања треба посматрати у склопу утицаја гојазности на метаболички синдром и, сходно томе, обратити пажњу на везу између гојазности и показатеља запаљења, како би се на време спречио настанак кардиоваскуларних обољења.

ЗАКЉУЧАК

Одређивање *ВМИ*, процента телесне масти и обима струка представља веома брзе и једноставне методе за одређивање степена гојазности. Резултати добијени у овом раду сугеришу да је код свих болесника код којих је утврђена прекомерна тежина или гојазност потребно одредити и показатеље запаљењског процеса. Овај поступак је неопходан да би се на време и у што ранијој фази открио процес атеросклерозе и почело с превенцијом последица.

ЛИТЕРАТУРА

1. Popkin BM. The nutrition transition and obesity in the developing world. *J Nutr* 2001; 131:871S-3S.
2. Gunnell DJ, Frankell SJ, Nanchahal K, Peters TJ, Dayey Smith G. Childhood obesity and adult cardiovascular mortality: a 57-year follow-up study based on the Boud Orr cohort. *Am J Clin Nutr* 1998; 67:1111-8.
3. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-26.
4. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336:973-9.
5. Danesh J, Muir J, Wong Y-K, Ward M, Gallimore R, Pepys MB. Risk factors for coronary heart disease and acute-phase proteins: population based study. *Eur Heart J* 1999; 20:954-9.
6. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet* 1997; 350:430-6.
7. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *J Am Med Assoc* 1999; 282:2131-5.
8. Festa A, D'agostino R, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome. The insulin resistance atherosclerosis study (IRAS) 2000; 102:42-7.
9. Weinhold B, Ruher U. Interleukin-6-dependent and independent regulation of the human C-reactive protein gene. *Biochem J* 1997; 327:425-9.
10. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, c-reactive protein, albumin or leukocyte count with coronary heart disease: meta analyses of prospective studies. *JAMA* 1998; 279:1477-82.
11. Balleisen L, Bailey J, Epping PH, Schute H, van de Loo J. Epidemiology study on factor VII, factor VIII, and fibrinogen in an industrial population: I. Baseline data on the relation to age, gender, body weight, smoking, alcohol, pill use and menopause. *Thromb Haemost* 1985; 54:474-9.
12. Muscari A, Bozzoli C, Puddu GM, et al. Association of serum C3 levels with the risk of myocardial infarction. *Am J Med* 1995; 98(4):357-64.
13. McMurray DN, Beskitt PA, Newmark SR. Immunologic status in severe obesity. *Int J Obesity* 1982; 6:61-8.
14. Mantov S, Raev D. Addictive effect of diabetes and systemic hypertension on the immune mechanisms of atherosclerosis. *Int J Cardiol* 1996; 56:145-8.
15. Pasquali R, Casimiri F, Melchionda N. Protein metabolism in obese patients during very low-calorie mixed diets containing different amounts of proteins and carbohydrates. *Metabolism* 1987; 36:1141-8.
16. Lohman GT, Roche FA, Martorell R, editors. *Anthropometric Standardization Reference Manual*. III. Champaign: Human Kinetics Books; 1991.
17. World Health Organization. *Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic*. Geneva: WHO; 1998.
18. Durnin JVGA, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Brit J Nutr* 1974; 32:77-97.
19. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107:363-9.
20. Mendall MA, Patel P, Ballam L, Strachan D, Northfield TC. C reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a population based cross sectional study. *BMJ* 1996; 312:1061-5.
21. Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, et al. Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in elderly. Results from the cardiovascular health study and rural health promotion project. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:1121-7.
22. Tall AR. C-reactive protein reassessed. *NEJM* 2004; 350:1450-2.
23. McConell JP, Branum EL, Ballman KV, Lagerstedt SA, Katzmman JA, Jaffe AS. Gender differences in C-reactive protein concentrations – confirmation with two sensitive methods. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40:56-9.
24. Lear SA, Chen MM, Frohlich JJ, Birmingham CL. The relationship between waist circumference and metabolic risk factors: Cohorts of European and chinese descent. *Metabolism* 2002; 51:1427-32.
25. Lindahl B, Toss H, Seigbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000; 343:1139-47.
26. Lang Him T, Liu Jian L, Janus ED, Bourke C, Hedley AJ. The relationship between fibrinogen and other coronary heart disease risk factors in a Chinese population. *Atherosclerosis* 1999; 143:405-13.
27. Pomeroy C, Mitchell J, Eckert E, Raymond N, Crosby R, Dalmaso AP. Effect of body weight and caloric restriction on serum complement proteins, including factor D/adipsin: studies in anorexia nervosa and obesity. *Clin Exp Immunol* 1997; 108:507-15.
28. Lemieux I, Pascot A, Prud'homme D, et al. Elevated C-reactive protein: another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21:961-7.
29. Forouhi NG, Sattar N, McKeigue PM. Relation of C-reactive protein to body fat distribution and features of the metabolic syndrome in Europeans and south Asians. *Int J Obes* 2001; 25:1327-31.
30. Ridker PM. C-reactive protein-inflammatory marker and more in cardiovascular disease: an expert interview. *Medscape Cardiology* 2005; 9(1). www.medscape.com

RELATIONSHIP BETWEEN NUTRITIONAL STATUS AND SOME INFLAMMATORY MARKERS

Ljiljana ŠEVIĆ¹, Miloš MAKSIMOVIĆ², Nebojša ĐURIŠIĆ¹, Milan GAJIĆ², Jagoda JORGA²¹Railway Health Care Institute „Beograd”, Belgrade; ²School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade

INTRODUCTION Obesity is well known risk factor of metabolic complications and CVD. On the other hand, CRP as a marker of inflammation has lately aroused huge interest as predictor of cardiovascular risk.

OBJECTIVE The objective of the study was to determine whether the nutritional status parameters were related to some inflammatory markers and what was the extent of such relation.

METHOD The study involved 220 patients, 40.5 ± 14.5 years old, who referred to Nutrition Clinic of the Institute of Hygiene in order to get a dietetic advice or nutritional medical therapy. Nutritional status was assessed by BMI (kg/m^2), calculated from measured values of body weight and height, the waist measurement and body fat percentage according to WHO recommendations. Biochemical parameters and inflammatory markers were measured from blood samples collected after a twelve-hour fast.

RESULTS The subjects were categorized into quartiles of BMI (kg/m^2) and % body fat. The inflammatory markers followed the increase of BMI and % body fat, as odds ratio (95% CI) of elevated level of CRP was observed to be highest in the fourth

quartiles of BMI [1.55 [(OR = 0.731 – 3.296] as well as in the fourth quartile of % body fat - 1.34 [(OR = 0.598 - 3.009)]. This was confirmed by analysis of linear correlation which resulted in $r = 0.148$ for BMI ($p < 0.05$) and $r = 0.164$ ($p < 0.05$) for fat percentage. In addition, there was highly significant positive correlation between fibrinogen level, C3 and BMI ($p < 0.01$), and body fat ($p < 0.01$).

CONCLUSION The results showed that determination of inflammatory markers should become a routine screening procedure in all patients with elevated anthropometric parameters in order to prevent the consequences of atherosclerosis as quickly as possible.

Key words: CRP; nutritional status indicators

Jagoda JORGA
Institut za higijenu i medicinsku ekologiju
Medicinski fakultet
Dr Subotića 8, 11000 Beograd
Tel.: 011 361 2762
E-mail: jorgaj@afrodita.rcub.bg.ac.yu

ДНЕВНИК УСПЕШНОГ ЛЕЧЕЊА ПАТОЛОШКОГ КОЦКАРА СЕРТРАЛИНОМ

Срђан МИЛОВАНОВИЋ, Љубица ЛЕПОСАВИЋ, Јасмина БАРИШИЋ,
Гордана НИКОЛИЋ-БАЛКОСКИ

Институт за психијатрију, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Приказан је болесник стар 26 година, студент Природно-математичког факултета, неожењен, који никада раније није психијатријски лечен, а који се, због немогућности самосталне контроле импулса за коцкањем, самоиницијативно јавио на амбулантно лечење у Институту за психијатрију Клиничког центра Србије у Београду. Болесник је испунио критеријум Десете ревизије Међународне класификације болести за постављање дијагнозе патолошког коцкара две године раније. У раду су приказане фазе лечења, као и примењени протоколи. Лечење је најпре почело антидепресивом кломипрамином, али је прекинуто због нежељених ефеката, а потом је настављено сертралином. У приказу су речима болесника забележене прве четири фазе лечења. Одговор на терапију је прво био позитиван, а током шест месеци забележена је пуна ремисија уз примену антидепресива сертралина. У раду је речима болесника приказано постизање контроле над поремећајем импулса током лечења. У дискусији су наведени подаци о неуробиолошким поставкама и психофармацима који су се, према нашем са знању, користили у лечењу патолошких коцкара.

Кључне речи: патолошки коцкар; коцкање; кломипрамин; сертралин

УВОД

Коцкање је било популарно и описано још у старој Египту, у старој Кини и Персији. С религиозног, моралног и економског становишта током векова људског постојања, коцкање и игре на срећу се налазе између екстрема, прихватања и супримирања. Патолошко коцкање се дефинише као поремећај који чине честа понављања епизода коцкања које доминирају у животу особе и оштећује њене социјалне, радне, материјалне и породичне вредности и обавезе [1]. Овај поремећај дели спектре психопатологије у склопу поремећаја контроле импулса, опсесивно-компулзивног поремећаја и болести зависности и у значајној мери је праћен коморбидитетом, поготово злоупотребом алкохола и депресивним испољавањима [2-4], те значајним поремећајем личности, од нарцисичких црта, до избегавајућег, схизотипног, опсесивно-компулзивног и параноидног поремећаја личности [5, 6]. Примећено је да се стопа инциденције овог поремећаја стално повећава, тако да је рано препознавање и лечење овог поремећаја веома значајно [7].

Према Десетој ревизији Међународне класификације болести (МКБ-10) [1], патолошко коцкање се сврстава у групу Поремећаја навика и импулса (F63), а кодира се са F63.0 (*Alea compulsiva*). Овој групи још припадају интермитентни експлозивни поремећај, клептоманија, пироманија, трихотиломанија и други неозначени поремећаји навика и импулса. Скорије се препознају и хетерогена понашања: компулзивна куповина, компулзивно сексуално понашање и компулзивна употреба компјутера.

Дијагностички и статистички приручник менталних обољења (DSM IV) [8] сврстава овај поремећај у групу Поремећаја контроле импулса који нису другде класификовани (интермитентни експлозивни поремећај, клептоманија, пироманија, трихотиломани-

ја, поремећај контроле импулса који није другде класификован), а кодира са шифром 312.31. DSM IV дефинише и појмове „проблематично коцкање”, „вероватно патолошко коцкање” и „зависност од коцкања”, којима се описују понашања у склопу коцкања која не испуњавају специфичне критеријуме ове класификације. Постављање дијагнозе патолошког коцкања према критеријуму Б искључује маничну декомпензацију, што је случај и у МКБ-10, али не искључује дисоцијалан поремећај личности, као што је то у МКБ-10.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Приказан је болесник стар 26 година, апсолвент Природно-математичког факултета, неожењен, који живи са млађим братом као подстанар у комфорним условима, који никада није психијатријски лечен, а који се, због немогућности да сузбије импулс за коцкањем, као и због слабости концентрације, јавио добровољно на амбулантно лечење у Институту за психијатрију Клиничког центра Србије у Београду. Од 15. године почео је да се игра на тзв. апаратима (енгл. *slot machines*) до 18 године, када прави паузу од шест година. Потом поново почиње да се игра. Једном је остварио велики добитак „пратећи систем” слот-машина. Отада му је, како каже, „кренуло”. Игра се све чешће, запоставља студије на којима је био успешан и запошљава се због новца. Не приводи студије крају, у последње време се све теже концентрише на штиво које чита, углавном размишља о коцки, а понекад проводи и 24 часа у коцкарници. Упркос добитима, његов новчани биланс је негативан, позајмљује новац, дугове углавном враћа, али некада остаје и дуже време дужан. После неког времена пријатељи му више не позајмљују новац, као ни познаници и колеге на радном месту. Сматра да је систем „скоро иде-

алан”, а добитак описује на следећи начин: „Када добијем, то не може ни са чим да се пореди; то је неупоредиво боље од оргазма.” На лечење се јавио по наговору родитеља и млађег брата.

После постављања дијагнозе *Alea compulsiva* (F63.0), лечење је почело применом кломипрамина: почетна доза је била 25 mg, са постепеним повећањем на сваки трећи дан по 25 mg (највећа доза до 75 mg pro die). После 14 дана престало се са применом кломипрамина због нежељених ефеката у домену сексуалног функционисања (умањење либидо и сметње ерекције), а лечење је настављено сертралином у дози од 50 mg pro die (вечерња доза). Протокол у трајању од шест месеци (24 недеље) подељен је на четири фазе на основу промена симптоматологије. Прва фаза је период прве недеље лечења, друга фаза је период од друге до седме недеље, трећа фаза од осме до дванаесте, а четврта је период ремисије који је наступио и праћен је током наредних 12 недеља. Током лечења нису примећени битни нежељени ефекти, а на основу самопроцене болесника и клиничке процене, остварена је пуна ремисија. Ток лечења и праћење стања је приказано кроз дневник догађаја који је водио болесник.

Прва фаза (1. недеља)

Без размишљања о коцки. Не бих рекао да је то конкретан утицај лекова, већ чист психолошки утицај. И раније су се дешавали еректиди ириком којих би првих пет до десет дана били без проблема.

Друга фаза (2-7. недеља)

Почињу проблеми уз коришћење лекова. Гошњо увек се дешавало касније увече. Мисли би од било које шеме долазиле до коцке и онда би та мисао експоненцијалном брзином појачавала свој интензитет. Један од разлога који је повећавао проблеме је то што бих се ја у току целој дана шешко дорио да ме сан не одори, био сам веома поспан и помало физички малаксао, а, насупрот томе, касно увече нисам могао да заспим. Не бих могао све да глобализујем, али ево, опширике, како је у најчешћем случају (тојо 90%) изгледало неколико дана у овом периоду. Прво вече проблеми, али их превазилазим. Друго вече поустајем и одлазим на коцку. После ире од неколико сајти шојално исцражњен одлазим кући. Циклуси (период од почета једног ирања до другој) у другој фази трају око недељу дана. Наредних неколико дана мисли се појављују, али интензитет није толико јак, а након тога поново све из почета.

Трећа фаза (8-12. недеља)

Ситуација је слична са претходним периодом, уз неке веома изражене разлике. Циклуси који су у другој фази трајали око недељу дана у овој фази трају око три недеље. Док су у првој фази ирања трајали неколико сајти у континуиетету, овде би ме импулс у којем нисам могао без ире „држао” по два-четири да-

на. Тачније, ја бих у тој стању био све док не бих направио паузу од опширике једној иуној дана. Такође једна нејативна ствар је била да сам ја у стању док сам по иресијом ире узимао лекове, али с намером да ми помоћу у контроли у току ире. Временом, иако између два ирања постојају све веће и ја све више преузимам контролу.

Четврта фаза („садашњост”)

Сада тренутно већ око три месеца нисам одлазио да играм, чак нисам имао ни неких нарочитих проблема и неупоредиво боље контролишем себе. Последње две недеље сам без лекова, али стање је стабилно, не примећујем никакву разлику у односу на последњи период са лековима.

ДИСКУСИЈА

Неуробиолошке студије код овог поремећаја упућују на дисрегулацију серотонинског, допаминског и норадреналинског система у централном нервном систему. Серотонинергична дисфункција може имати удела у бихевиоралној спремности и дезинхибицији [9, 10] или у иницијацији и обустави понашања. Морено (Moreno) и сарадници [11] бележе „завршен” одговор нивоа пролактина у плазми на појединачну интравенску примену кломипрамина, а Де Карија (De Caria) и сарадници [12] повећан одговор пролактина на примену парцијалног серотонинског агонисте метаклорофенилпиперазина (*m-CPP*) код патолошких коцкара у односу на здраву популацију. Такође, тромбоцитна активност моноаминоксидазе, за коју се утврђује веза с импулсивношћу и серотонинергичном функцијом, мања је код патолошких коцкара у односу на здраве испитанике [13]. Модел који су представили Пети (Petty) и сарадници [14] сугерише удео серотонина, било директним утицајем на серотонински систем, било индиректно, путем стабилизације других неуротрансмитерских система, допаминског или норадреналинског, и гамааминабутерне киселине.

До данас је објављен релативно мали број дупло слепих, плацебом контролисаних студија којима је утврђивана фармаколошка ефикасност лечења патолошког коцкања. С обзиром на дуго присуство у психијатријском армандаријуму, као и на ефикасност кломипрамина у лечењу опсесивно-компулзивног поремећаја [15], трихотиломаније [16] и егзибиционизма [17], примена овог психофармака налази своје оправдање и код патолошког коцкања. Холандер (Hollander) и сарадници [18] су објавили приказ успешног терапијског дупло слепог и плацебом контролисаног протокола код дугогодишње патолошке коцкарке. У лечењу патолошког коцкања, било у појединачним случајевима или мањим студијама, до данас највише успеха се постигло применом антидепресива са доминантном серотонинском акцијом: кломипрамином [18], флувоксамином [19], флуоксетином [20], пароксетином [21], циталопрамом [22] и сертралином [23], а примењивани су и нефазодон [24], пси-

хостабилизатори литијум [25, 26], валпроат [26] и ма-зепин [27] и опијатни антагонист налтрексон [28].

ЗАКЉУЧАК

У раду је приказано успешно лечење патолошког коцкара који је две године пре почетка лечења испуњавао критеријум за постављену дијагнозу. Остварена је позитивна терапијска комплијанса, а психотерапијске интервенције су биле у домену индивидуалне терапије: сетинга, вентилације и супорта. Промене стања и ефекти лечења су праћени кроз дневник болесника. После 12 недеља примене сертралина у једнократној дози од 50 *mg* остварена је ремисија која се одржавала наредних 12 недеља.

НАПОМЕНА

Рад је делимично приказан (постер-презентација) на Конгресу психијатара Србије и Црне Горе који је од 13. до 17. јуна 2004. године одржан у Херцег Новом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Svetska zdravstvena organizacija. Međunarodna klasifikacija bolesti i oboljenja. Deseta revizija. Beograd: Savremena administracija; 1996.
2. Brown R. Classical and operant paradigms in the management of gambling addictions. *Behav Psychother* 1987; 15:111-22.
3. Marston AR, Jacobs DF, Singer RD, Widaman KF, Little TD. Characteristics of adolescents at risk for compulsive overeating on a brief screening test. *Adolescence* 1988; 23:59-65.
4. Bray RM, Krout LA, Luckey JW, et al. 1992 worldwide survey of substance abuse and health behaviors among military personnel. Research Triangle Park, NC: Research Triangle Institute; 1992.
5. National Opinion Research Center. Gambling impact and behavior study: final report to the National Gambling Impact Study Commission. Chicago: University of Chicago; 1999.
6. Black DW, Moyer T. Clinical features and psychiatric comorbidity of subjects with pathological gambling behavior. *Psychiatr Serv* 1998; 49:1434-9.
7. Lesieur HR, Blume SB. Evaluation of patients treated for pathological gambling in a combined alcohol, substance abuse and pathological gambling treatment unit using the Addiction Severity Index. *Br J Addict* 1991; 86:1017-28.
8. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994; p. 400-15.
9. Linnoila M, Virkkunen M, Scheinin M, Nuutila A, Rimon R, Goodwin FK. Low cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid concentration differentiates impulsive from nonimpulsive violent behavior. *Life Sci* 1983; 33:2609-14.
10. Brown GL, Linnoila M. CSF serotonin metabolite (5-HIAA) studies in depression, impulsivity, and violence. *J Clin Psychiatry* 1990; (suppl 51):31-43.
11. Moreno I, Saiz-Ruiz J, Lopez-Ibor JJ. Serotonin and gambling dependence. *Hum Psychopharmacol* 1991; 6:S9-S12.
12. DeCaria CM, Hollander E, Grossman R, et al. Diagnosis, neurobiology and treatment of pathological gambling. *J Clin Psychiatry* 1996; 57:80-4.
13. Carrasco JL, Saiz-Ruiz J, Moreno I, et al. Low platelet MAO activity in pathological gambling. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 90:427-31.
14. Petty F, Davis LL, Kabel D, Kramer GL. Serotonin dysfunction disorders: a behavioral neurochemistry perspective. *J Clin Psychiatry* 1996; 57:11-6.
15. The Clomipramine Collaborative Study Group. Clomipramine in the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:730-8.
16. Swedo SE, Leonard HL, Rapoport JL, Lenane MC, Goldberger EL, Cheslow DL. A double-blind comparison of clomipramine and desipramine in the treatment of trichotillomania. *N Engl J Med* 1989; 321:497-501.
17. Torres AR, Cerqueira AT. Exhibitionism treated with clomipramine. *Am J Psychiatry* 1993; 150:1274.
18. Hollander E, Frenkel M, DeCaria C, Trugold S, Stein DJ. Treatment of pathological gambling with clomipramine. *Am J Psychiatry* 1992; 149:710-1.
19. DeCaria CM, Hollander E, Mari E, et al. Pharmacologic approaches in the treatment of pathological gambling. *Medscape Psychiatry & Mental Health eJournal*^[TM]. Volume 7, Number 1. Dostupno na URL: http://www.medscape.com/viewpublication/125_toc?vol=7&iss=1.
20. De La Gandara JJ, Sazz O, Gilaberrre I. Fluoxetine: open trial in pathological gambling. In: American Psychiatric Association Annual Convention. Washington DC: American Psychiatric Association; 1999.
21. Kim SW, Grant JE, Adson DE, Shin YC, Zaninelli R. A double-blind placebo-controlled study of the efficacy and safety of paroxetine in the treatment of pathological gambling. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(6):501-7.
22. Zimmerman M, Breen RB, Posternak MA. An open-label study of citalopram in the treatment of pathological gambling. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:44-8.
23. Meroni MC, Giudice AL, Kotzalidis GD, Biondi M. Improvement of pathological gambling symptoms after administration of sertraline: a case report. *J Clin Psychopharmacology* 2004; 24(3):350-1.
24. Pallanti S, Rossi NB, Sood E, et al. Nefazodone treatment of pathological gambling: a prospective open-label controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:1034-9.
25. Moskowitz JA. Lithium and lady luck: use of lithium carbonate in compulsive gambling. *NY State J Med* 1980; 80:785-8.
26. Pallanti S, Quercioli L, Sood E, et al. Lithium and valproate treatment of pathological gambling: a randomized single-blind study. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:559-64.
27. Haller R, Hinterhuber H. Treatment of pathological gambling with carbamazepine. *Pharmacopsychiatry* 1994; 27:129.
28. Crockford DN, el Guerbz N. Naltrexone in the treatment of pathological gambling and alcohol dependence (letter). *Canadian Journal of Psychiatry* 1998; 43(1):86.

RECORD OF SUCCESSFUL SERTRALINE TREATMENT OF A PATHOLOGICAL GAMBLER

Srđan MILOVANOVIĆ, Ljubica LEPOSAVIĆ, Jasmina BARIŠIĆ, Gordana NIKOLIĆ-BALKOSKI

Institute of Psychiatry, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

ABSTRACT

This is a case report of 26-year old, advanced university student of the Faculty of Science, Department of Mathematics, single. He has never been a psychiatric patient, but being unable to suppress the gambling impulse, he presented for treatment, on his own initiative, to the outpatient department. Patient met the criteria for diagnosis of pathological gambler, over the period of two years (International Classification of Diseases –ICD X, WHO, 1992). Various phases of the treatment as well as the applied protocols were presented. Initially, therapy was initiated by clomipramine, and abandoned because of adverse effects. During presentation of this case, positive therapeutic response was noted to mono therapy with sertraline in the period of six months, and a total remission was achieved. Progression of the applied therapy was presented in four phases. Observations of the patient concerning the control over

impulse disorder were described in his own words. Data on neurobiological concepts as well as psychopharmaceuticals which, according to our knowledge so far, have been used in therapy of pathological gambling were discussed in our study.

Key words: pathological gambler; gambling; clomipramine; sertraline

Srđan MILOVANOVIĆ
Institut za psihijatriju
Klinički centar Srbije
Pasterova 2, 11000 Beograd
Tel.: 011 361 8444 / lokal 2113
Faks: 011 645 543
E-mail: dr.srle@eunet.yu

ЛИМФОЕПИТЕЛНА ЦИСТА ПАНКРЕАСА

Радоје ЧОЛОВИЋ¹, Никица ГРУБОР¹, Владимир РАДАК¹, Маријан МИЦЕВ¹, Наташа ЧОЛОВИЋ²

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

²Институт за хематологију, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Лимфоепителне цисте панкреаса су врло ретке, а у доступној литератури је описано мање од 35 болесника с овим обољењем. Аутори приказују болесника старог 49 година код којег је, због блаких болова у горњем делу трбуха, откривен цистични тумор у пределу репа панкреаса пречника од 8 *cm*. Тумор је лако одстрањен отвореном операцијом а садржавао је жућкаст, густ садржај налик на гној, за који је после бактериолошког испитивања утврђено да је стерилан. Патохистолошким прегледом је утврђено да је у питању лимфоепителна циста панкреаса. Постоперациони ток је био нормалан, а преоперациони болови у трбуху су престали. Осам и по година касније болесник је умро због компликација које су настале после операције на кичменом стубу.

Кључне речи: панкреас; лимфоепителна циста

УВОД

Лимфоепителне цисте панкреаса су веома ретке. До 1995. године било је описано свега 12 болесника с овим обољењем [1], а до 2000. у литератури су објављена 33 приказа [2]. Приказујемо болесника с лимфоепителном цистом панкреаса која је одстрањена током класичне отворене операције.

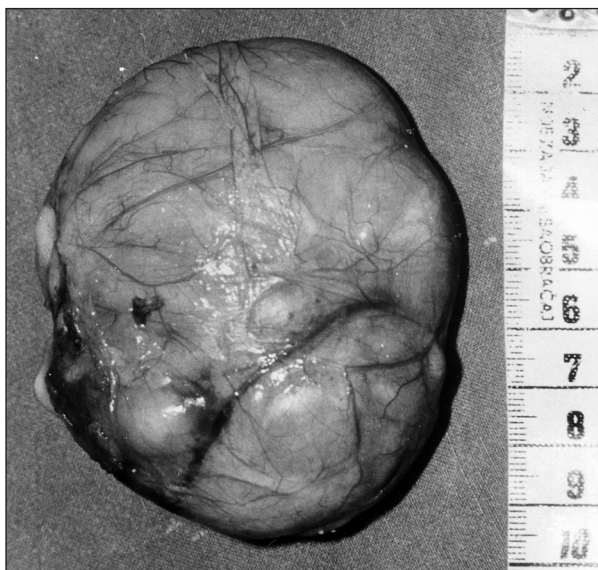
ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Болесник стар 49 година примљен је на лечење у Институту за болести дигестивног система Клиничког центра Србије у Београду с Института за неурологију КЦС, где је, после повреде у тучи, лечен под дијагнозом *Paraparesis inferior spastica*. Болесник се жалио на болове у горњем левом делу трбуха, а ултрасонографским прегледом потврђен је цистични тумор у пределу репа панкреаса. У време пријема, осим благе осетљивости горњег дела трбуха на пал-

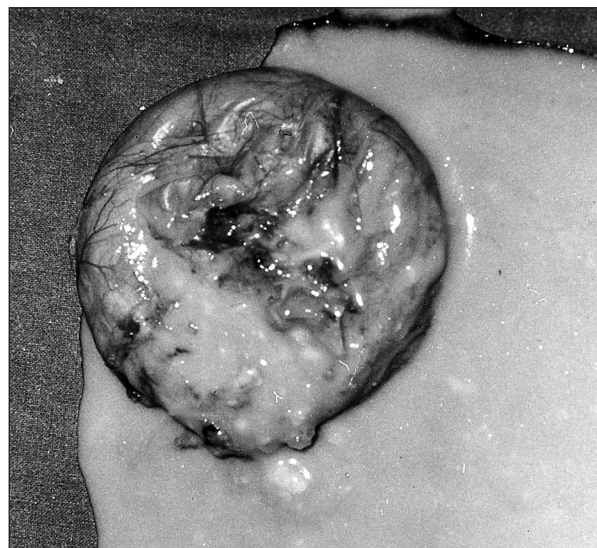
пацију, клинички налаз на абдомену био је нормалан. Сви стандардни лабораторијски налази били су у границама нормалних вредности.

Болесник је оперисан 23. октобра 1995. године кроз леву супкосталну лапаротомију. Релативно лако је одстрањен добро инкапсулиран и добро ограничен лоптасти цистични тумор пречника од 8 *cm*, који је широком петљом био везан за предњу страну репа панкреаса. Постоперациони ток је био сасвим нормалан, а преоперациони болови у трбуху су престали. Осам и по година касније болесник је умро због компликација које су настале после операције на кичменом стубу.

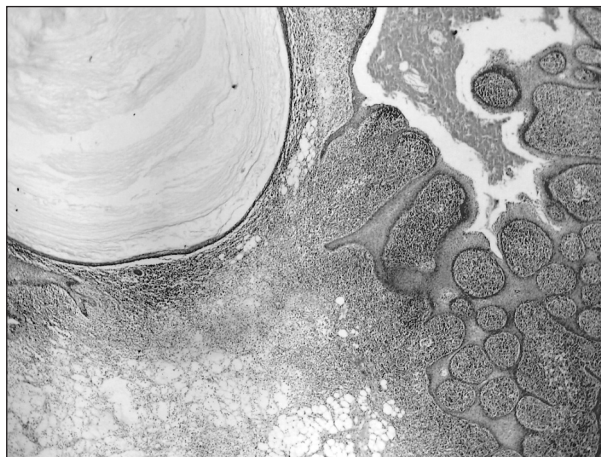
Макроскопски опис препарата: цистични тумор пречника од 8 *cm*, жућкасте боје, капсуле дебеле око 3 *mm*, био је испуњен жутиим вискозним садржајем налик на гној, за који је бактериолошким прегледом утврђено да је стерилан (Слике 1а и 1б). Микроскопски опис препарата: циста је била обложена епидермним типом вишеслојног плочастог епитела с јаком паракератозом и обилним хиперкератотич-



СЛИКА 1а. Циста пречника од 8 *cm*.
FIGURE 1a. Cyst 8 cm in diameter.

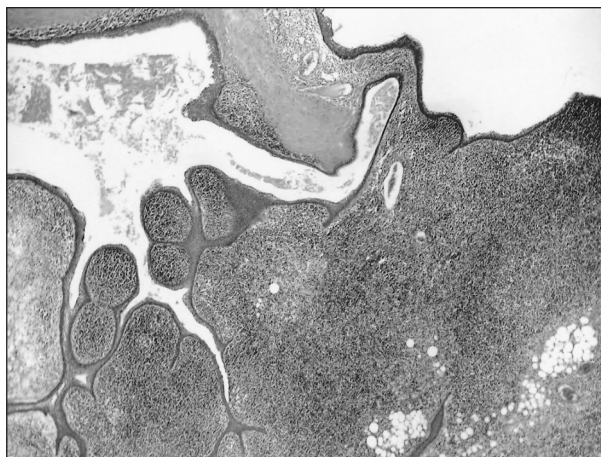


СЛИКА 1б. Отворена циста из које се излио жућкаст, густ садржај налик на гној.
FIGURE 1b. Opened cyst filled with yellow dense pus-like content.



СЛИКА 2. Неправилно наборана унутрашња површина цисте показује епидермни тип покрива који даје разнобојне изданке и њихове дубоке огранке (H&E, 13×).

FIGURE 2. Irregularly shaped inner surface of the cyst shows epidermal type of lining with ridges and deep arborization (H&E, 13×).



СЛИКА 3. Релативно танак фиброзан зид цисте садржи делимично организован лимфоидни инфилтрат са фоликулним агрегатима (H&E, 13×).

FIGURE 3. Fibrotic relatively thin cystic wall contains partly organized lymphoid infiltrate with some follicular aggregates (H&E, 13×).

ним наслагама, које су биле местимично дегенерисане у виду беструктурног еозинофилног материјала са масним кристалима (Слика 2). Фиброзни зид цисте садржавао је делимично организован лимфоидни инфилтрат местимично са формирањем мањих фоликулских агрегата, док је на периферији био нејасно ограничен и окружен фибroadипозним ткивом (Слика 3).

ДИСКУСИЈА

На панкреасу могу да се јаве три типа морфолошки сличних „сквамозних” циста: лимфоепителне, епидермоидне и дермоидне. Лимфоепителне цисте се четири пута чешће јављају код мушкараца просечне старости од 56 година (распон 35-74 године). Јављају се у свим деловима панкреаса, добро су ограничene, скоро два пута чешће су мултилокуларне него унилокуларне, а обложене су плочастослојевитим епителом окруженим врпцама зрелог лимфоног тки-

ва које понегде прави герминативне центре. Њихова патогенеза је нејасна. Понекад се јављају удружено са Сјогреновим (Sjögren) синдромом или синдромом имунодефицијенције [3]. Епидермоидне цисте настају из акцесорне слезине у панкреасу, скоро увек се налазе у репу панкреаса, а њихов пречник је, у просеку, 4,5 cm (распон 2,3-6,5 cm). Њихов епител понегде може бити муцинозан [3]. Дермоидне цисте су такође ретке и јављају се код младих особа, просечног узраста од 23 године (распон 2-53 године). Јављају се подједнако код особа оба пола. Муцинозни епител респирационог типа мукозе и себацеозне жлезде се често јављају у дермоидним цистама. Ове цисте могу садржавати длаке. Субепително лимфно ткиво није њихова особина. Понекад се компликују инфекцијом [3].

Порекло лимфоепителних циста панкреаса није јасно, али се претпоставља да се развијају из панкреасних водова који протрудирају у лимфне чворове [4]. Како су лимфоепителне цисте уочене и у перипанкреасним лимфним жлездама, можда је у питању сквамозна метаплазија бенигне епителне инклузије, каква је панкреасни вод у ектопичном панкреасу и перипанкреасним лимфним чворовима [5]. Макроскопски посматрано, лимфоепителне цисте личе на атером [1]. Унутрашњост цисте је обложена сквамозним епителом испод којег се налази лимфоидно ткиво [1, 6]. Имунохистохемијски прегледи су показали да у лимфоидном ткиву постоји дифузна реактивност на CD20 и CD3, а сквамозни епител је униформно позитиван на цитокератин [6].

Како лимфоепителне цисте садрже доста липидних компоненти, могу се добро видети на налазима компјутеризоване томографије и нуклеарне магнетне резонанције. Идентификација липидних компоненти у панкреасној цистичној лезији јесте кључ који указује на ове цисте или епидермоидну цисту кад се нађу код старе особе [7]. Код шест од 33 описана болесника дијагностиковане су себацеозне цисте [2].

Хистолошку дијагнозу сквамозне цисте панкреаса могуће је поставити и пре операције на основу прегледа материјала добијеног помоћу фине (Chiba) игле [1]. Симптома који би указали на постојање лимфоепителне цисте или нема или су оскудни [5, 8], као што је забележено код нашег болесника.

Лечење лимфоепителне цисте је хируршко. Код свих болесника који су подвргнути операцији циста је лако ексцидирана (као и код нашег болесника), исход је био повољан [2, 8], а прогноза одлична [2].

ЛИТЕРАТУРА

1. Rino Y, Morohoshi T, Funo K, et al. Lymphoepithelial cyst of the pancreas: a preoperatively diagnosed case based on an aspiration biopsy. Surg Today 1995; 25:1043-6.
2. Fujiwara H, Kohno N, Nakaya S, Ishikawa Y. Lymphoepithelial cyst of the pancreas with sebaceous differentiation. J Gastroenterol 2000; 35:396-401.
3. Adsay NV, Hasteh F, Cheng JD, Klimstra DS. Squamous-lined cysts of the pancreas: Lymphoepithelial cysts, dermoid cysts (teratomas) and accessory-splenic epidermoid cysts. Semin Diagn Pathol 2000; 17:56-65.
4. Tateyama H, Tada T, Murase T, Fujitake S, Eimoto T. Lymphoepithelial cyst and epidermoid cyst at the accessory spleen in the pan-

- creas. *Mod Pathol* 1998; 11:1171-7.
5. Sako S, Isazaki H, Hara H, Tsutsumi A, Tanigawa N. Cystic lymphoepithelial lesions of the pancreas and peripancreatic regions, report of two cases. *Surg Today* 1999; 29:467-71.
 6. Gafa R, Grandi E, Cavazzini L. Lymphoepithelial cyst of the pancreas. *J Clin Pathol* 1997; 50:794-5.
 7. Fukukura Y, Inoue H, Miyazono N, et al. Lymphoepithelial cysts of the pancreas: demonstration of lipid component using CT and MRI. *J Comput Assist Tomogr* 1998; 22:311-3.
 8. Eriguchi N, Aoyagi S, Okuda K, et al. A case of lymphoepithelial cyst of the pancreas. *Kurume Med J* 1999; 46:195-8.

LYMPHOEPITHELIAL CYST OF THE PANCREAS

Radoje ČOLOVIĆ¹, Nikica GRUBOR¹, Vladimir RADAK¹, Marijan MICEV¹, Nataša ČOLOVIĆ²

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

²Institute of Hematology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

ABSTRACT

Lymphoepithelial cysts of the pancreas are very rare with less than 35 cases described in the literature. A 49-year old male with a cystic tumor in the tail of the pancreas of 8 cm in diameter discovered during the investigation for mild pain in the upper abdomen was presented. The tumor was easily removed during the open surgery. It contained yellowish dense pus-like fluid whose culture remained sterile. Histology showed the lymphoepithelial cyst of the pancreas. Postoperative recovery was uneventful and preoperative pain disap-

peared. Eight and a half years later, he died due to complications after orthopedic surgery of the spine.

Key words: pancreas; lymphoepithelial cyst

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

* Рукопис је достављен Уредништву 5. 11. 2004. године.

УПОТРЕБА ДЕЛА ЖЕЛУЦА ЗА ФОРМИРАЊЕ НОВЕ МОКРАЋНЕ БЕШИКЕ ПОСЛЕ ТОТАЛНЕ ЦИСТЕКТОМИЈЕ

Борислав СТИЈЕЉА, Љубиша МЛАДЕНОВИЋ, Предраг АЛЕКСИЋ, Живко СОЛДАТОВИЋ

Клиника за урологију, Војномедицинска академија, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Одвођење мокраће ненормалним путем се назива деривација мокраће. Постоје различити облици деривација мокраће који се користе за замену мокраћне бешике после радикалне цистектомије због инвазивног тумора мокраћне бешике. Конструкција резервоара садржаја мокраће, тј. пауча (*pouch*), од различитих сегмената црева назива се континентна деривација мокраће. Уколико је овакав резервоар мокраће спојен са уретром, онда се таква деривација зове ортотопична деривација, а такав резервоар необешика. После задовољавајућих искустава при увођењу процедура континентне деривације мокраће, као што су Мајнц пауч I (*Mainz pouch I*) и Ортотопични Мајнц пауч (*Orthotopic Mainz pouch*), одлучили смо да код мушкарца старог 74 године, после радикалне цистопростатектомије због инвазивног уротелног тумора мокраћне бешике, деривацију урина урадимо преко резервоара од изолованог сегмента желуца. Иако у непосредном постоперационом периоду није било хируршких компликација, десет месеци касније болесник је оперисан због илеуса, а 20 месеци после хируршког лечења забележени су: значајно смањење капацитета необешике, обострани везикоуретерни рефлукс, перзистентна уринска инфекција и почетна инсуфицијенција рада бубрега. Због ових компликација, болесник је поново оперисан, када је повећан капацитет необешике паучем од сегмента илеума уз поновну имплантацију оба уретера у зид пауча. После ове интервенције болесник је живео наредне три године уз задовољавајући квалитет живота и очувану функцију бубрега. Сматрамо да необешика од изолованог сегмента желуца не треба да буде метод првог избора за деривацију мокраће после радикалне цистектомије код старих болесника.

Кључне речи: цистектомија; деривација мокраће; желуцац; необешика

УВОД

Употреба сегмента желуца за повећање капацитета мокраћне бешике (гастроцистопластика) и конструкцију резервоара мокраће у почетку је показивана на експерименталним животињама [1]. Иако су од 1978. године [2] до данас бројни центри у свету објавили искуства са желудачним сегментом уведеним у људски урински тракт, студије на експерименталним животињама у овом смислу и данас трају [3, 4].

Употреба желуца за креирање резервоара за мокраћу има теоретске и практичне предности. Значајно смањена електролитна реасорпција предодређује желуцац да буде потенцијално најефикаснији вид за аугментацију бешике код болесника са метаболичком ацидозом или инсуфицијенцијом рада бубрега [5]. Код болесника код којих би скраћење танког црева могло довести до малапсорпције употреба желуца представља значајну алтернативу. После оштећења црева радиотерапијом, желуцац представља здраво, неозрачено ткиво погодно за континентну деривацију мокраће [6]. У остале предности употребе сегмента желуца наводе се стварање мало слузи и мали рН урина, који смањује потенцијал за настанак уринске инфекције, као и за формирање калкулуса у резервоару [7, 8]. Дебео зид желуца олакшава антирефлуксну имплантацију уретера [9]. Упркос наведеним предностима гастричне необешике, постоји читав низ мана оваквог начина деривације мокраће, укључујући дизурија-хематурија синдром (ДХС), неинхибиране контракције бешике, мањи средњи капацитет бешике, метаболичку алкалозу и већу учесталост инконтиненције у поређењу са другим облицима необешике [10-13].

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Мушкарац стар 74 године први пут је примљен на Клинику за урологију Војномедицинске академије у Београду почетком маја 1998. године ради ендоскопског хируршког лечења дијагностикованог мултиплот тумора мокраћне бешике. Непосредан разлог болничког лечења била је макроскопска безболна хематурија променљивог интензитета током последња два месеца. Ултрасонографским (УС) прегледом у мокраћној бешици су утврђене две промене у лумену пречника од 2 и 3 *cm* и циста десног бубрега пречника од око 3 *cm*. Налаз интравенске урографије (ИВУ) горњег уринског тракта био је нормалан.

Средином маја 1998. године урађена је трансуретрална ресекција (ТУР) тумора мокраћне бешике; патохистолошки преглед је показао да су у питању тумор прелазног епитела мокраћне бешике, *Carcinoma transitiocellulare papillare G3, pT2* са фокусима интраепителне неоплазије, *Neoplasia intraepithelialis (CIS), focalis*. Месец дана касније урађене су радикална цистопростатектомија и деривација урина необешиком од изолованог сегмента желуца са васкуларном петљом од десне гастроепиплоичне артерије. Непосредни постоперациони ток био је нормалан, а болесник је пуштен са клинике 23. дана од операције. После вађења катетера мокрио је у добром млазу уз задовољавајућу дневну континенцију. Болесник је у почетку свакодневно, а потом повремено, користио оралне H2 блокаторе.

После пет месеци од операције болесник је поново примљен на болничко лечење ради евалуације. Субјективно се осећао добро. Лабораторијски налази: SE 91, крвна слика и основне биохемијске анализе у

границама референтних вредности; урин мутан, pH 6, протеини +, нитрити +, кетони +; седимент урина: много бледих и свежих еритроцита, доста леукоцита; уринокултуром су изоловане *Klebsiella* и *Enterobacter* >100.000 CFU/ml, осетљиве на имипенем (*Imipenem*) и гентамицин (*Gentamycin*). Радиоренографија (PPT): кривуља десног бубрега је ниска и заравњена; кривуља левог бубрега је са нормалном васкуларном и дужом секретационом фазом и потпуном елиминацијом радиофармака. УС абдомена: оба бубрега нормална. ИВУ: Нормалан налаз на чашично-карличном систему оба бубрега, као и на оба уретера.

После пет месеци болесник је примљен на клинику са клиничком сликом илеуса. Дан касније урађена је хитна хируршка интервенција, када је експлоративном лапаротомијом уочен адхезивни илеус. Приликом адхезиолизе дошло је до акциденталног отварања илеума на два места, те су урађене ресекције повређеног сегмента илеума у дужини од 10 cm и термино-терминална анастомоза. Оперативна рана је зарасла *per secundam*. У брису ране су изоловани *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* и *Escherichia coli*, а прегледом урина дијагностиковане су еритроцитурија, леукоцитурија и бактериурија. У исто време, у склопу испитивања, због тегоба у виду учесталог мокрења, погоршања инконтиненције и дизурија-хематурија синдрома, на ултрасонограму је уочен мањи капацитет необешике (око 150 ml), који је у наредном периоду конзервативно лечен повременим дилатацијама необешике.

После десет месеци болесник је поново примљен на клинику због болова у доњем делу трбуха, повишене телесне температуре и потпуне ретенције урина. При покушају стављања уринског катетера утврђена је стеноза уретре, која је решена бужирањем и постављањем сталног уринског катетера. Накнадним УС и цистоскопским прегледима забележени су изразито смањење капацитета необешике на 20 ml, обострана уретерохидронефроза и обострани везикоуретерални рефлукс (ВУР). Лабораторијски налази: леукоцити $17,9 \times 10^9/l$, тромбоцити $119 \times 10^9/l$, уреја 13 mmol/l, креатинин 179 $\mu\text{mol/l}$, урин мутан, црвен, алкалан, протеини +, хемоглобин +++, у седименту урина 1-2 леукоцита, маса свежих и бледих еритроцита. УС прегледом бубрега утврђено је умерено смањење дебљине паренхима с обостраном дилатацијом чашица. Налаз ИВУ је показао да оба бубрега успорено луче контрастно средство, да су правилног облика, да је леви бубрег нормалног положаја, а десни нешто ниже положен. На чашично-карличним системима и уретерима обострано уочени су знаци уретерохидронефрозе изазване дисталним стенозичним променама у висини анастомозе уретера и необешике. Цистографија: контрастно средство примењено преко постављеног уринског катетера испуњавало је необешику која је врло малих димензија и већ после убризгавања 40 ml контрастног средства дошло је до обилног рефлукса у десни уретер. На месту имплантације десног уретера у необешику уочава се стеноза у дужини од око 3 mm, са ширином лумена од око 2 mm. Проксимални делови овог уретера су шири, као и сабирни систем овог бубрега. По примени веће количине контраста долази до рефлукса и у леви уре-

тер, али се не уочава екстралуминација контрастног средства. Болесник је пуштен кући после осам дана са сталним катетером.

Средином августа 2001. године урађена је хируршка интервенција којом је ресециран већи део контрахованог резервоара желуца, уз очување врата некадашње необешике, за који смо анастомозирали илеусни пауч уз поновну имплантацију оба уретера у новоформирани пауч директним методом. После овог хируршког поступка болесник се осећао добро, вредности уреје и креатинина су биле нормалне, док је хипофункција десног бубрега била очигледна. Новембра 2004. године болесник је преминуо од последица цереброваскуларног инсульта.

ДИСКУСИЈА

Највећу серију гастроцистопластика и гастричних необешика (више од 80 болесника) објавили су Кар (Carr) и Мичел (Mitchell) [9]. Као ране компликације они наводе кривављење из желуца које није захтевало трансфузију, перивезикалну екстравазацију и стенозу уретера који је имплантиран у зид желуца, а свака од ових компликација забележена је код по једног болесника. У касне компликације убројали су постоперациони илеус код седам болесника, спонтану перфорацију бешике код три болесника и дизурија-хематурија синдром (ДХС) код 28 болесника [9]. Курцрок (Kurczrock) и сарадници [8] су бактериурију забележили код 67% болесника, а симптоматску уринску инфекцију код 25% болесника, док су Дефор (DeFoor) и сарадници [14] епизоде фебрилних уринских инфекција навели код 20% болесника, а бактериурију код 36% болесника.

Такозвани дизурија-хематурија синдром (ДХС), типичан за увођење желуца у урински тракт, чине обично повремени и нестални симптоми, који временом слабе на интензитету. Овај синдром одликују тегобе које могу бити од благе дизурије и мокраће боје чаја, до масивне хематурије, развоја пептичне улцерације и перфорације необешике. Код већине болесника контрола симптома се успоставља повременом применом H_2 блокатора (ранитидин, фамотидин), испирањем бешике раствором натријум-бикарбоната или пероралним уносом раствора натријум-бикарбоната. Симптоми су наглашенији код старих особа и болесника с олигуријом и инконтиненцијом. У почетку се мислило да је за ДХС одговорна производња хлороводоничне киселине која није адекватно пуферована урином, али су касније симптоми примећени и код болесника код којих је pH мокраће био нормалан. Алтернативно објашњење неки аутори су потражили у инфекцији бактеријом *Helicobacter pylori* [15]. Неки аутори наводе да нису могли успоставити адекватну медикаментну контролу ДХС, па су урадили конверзију у друге облике деривације урина [16]. Курцрок и сарадници [8] су 1998. године објавили резултате истраживања са 47 болесника код којих је урађена гастроцистопластика и у којем су ДХС дијагностиковали код 27% болесника. Занимљиво је да се ДХС јавио код 75% болесника који нису имали поремећај по типу неурогене бе-

шике, док је код болесника који су имали овај поремећај ДХС утврђен код 14% њих. Није било перфорације необешике. Корејтим (*Koraitim*) и сарадници [11] наводе да код 12 оперисаних болесника нису забележили ниједан случај ДХС иако је *pH* урина био 5 и нижи.

Код 22 болесника код којих је урађена гастроцистопластика последице неуспеха примарне реконструкције екстрофије мокраћне бешике, Ел-Гонејми (*El-Ghoneimi*) и сарадници [17] су изоловану дизурију утврдили код шест болесника, а ДХС код два. Компликације у виду перфорације сегмента желуца и крварећег улкуса су забележене код по једног болесника. Исти аутори су током периода надгледања код 14% испитаника описали смањење капацитета необешике које је изискивало ре-аугментацију. Дефор и сарадници [14] су такође забележили контрактуру гастричног сегмента код једног испитаника од 44 код којих је урађена гастроцистопластика. Кју (*Qiu*) и сарадници [18] су 2003. године објавили приказ 73-годишње жене код које је дијагностикован примарни уротелни тумор на сегменту желуца у вези са тзв. *transitional cell* метаплазијом и дисплазијом епитела желуца 14 година после гастроцистопластике. То је до сада једини објављен случај појаве малигног тумора на сегменту желуца који је искоришћен за гастроцистопластику.

ЗАКЉУЧАК

Упркос извештајима многих студија о тешким компликацијама гастроцистопластике, многи аутори сматрају да гастроцистопластика и гастрична необешика представљају значајну могућност при избору реконструктивне хируршке технике. Ово се нарочито односи на популацију деце с аномалијама типа екстрофије бешике и клоаке, спиналног дисрафизма, валвула задње уретре, које су удружене са метаболичком ацидозом, инсуфицијенцијом рада бубрега и синдромом кратког црева [14]. Сматрамо да необешика од изолованог сегмента желуца не треба да буде метод првог избора за деривацију мокраће код старих болесника код којих је урађена цистектомија због инвазивног тумора мокраћне бешике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sinaiko E. Artificial bladder segment of stomach and study of effect of urine on gastric secretion. *Surg Gynecol Obstet* 1956; 102:433.
2. Leong CH. Use of stomach for bladder replacement and urinary diversion. *Ann R Col Surg Engl* 1978; 60:283-9.
3. Vastyan A, Pinter A, Farkas A, et al. Seromuscular gastrocystoplasty in dogs. *Urol Inter* 2003; 71:215-8.
4. Acar O, Demirtas M, Kacar S, et al. Gastrocystoplasty in pigs and effect of selective antral vagotomy on acid secretion of the reconstructed bladder. *Urol Inter* 2003; 71:211-4.
5. Piser JA, Mitchell ME, Kulb TB, et al. Gastrocystoplasty and colocolostomy in canines: The metabolic consequences of acute saline and acid loading. *J Urol* 1987; 138:1009.
6. Muiraishi O, Ogawa A, Kato H, Tsuruta T, Yamashita T, Kontani K. Gastrocystoplasty in adults and postoperative aciduria. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 1994; 85:1263-8.
7. Kaefer M, Hendren WH, Bauer SB, et al. Reservoir calculi: a comparison of reservoirs constructed from stomach and other enteric segments. *J Urol* 1998; 160:2187-90.
8. Kurzrock EA, Baskin LS, Kogan BA. Gastrocystoplasty: Is there a consensus? *World J Urol* 1998; 16:242-50.
9. Carr MC, Mitchell ME. Continent gastric pouch. *World J Urol* 1996; 14:112-6.
10. Nguyen DH, Bain MA, Salmonson KL, Ganesan GS, Burns MW, Mitchell ME. The syndrome of dysuria and hematuria in pediatric urinary reconstruction with stomach. *J Urol* 1993; 150:707-9.
11. Koraitim MM, Khalil MR, Ali GA, Foda MK. Micturition after gastrocystoplasty and gastric bladder replacement. *J Urol* 1999; 161:1480-4.
12. Plawker MW, Rabinowitz SS, Etwaru DJ, Glassberg KI. Hypergastrinemia, dysuria-hematuria and metabolic alkalosis: complications associated with gastrocystoplasty. *J Urol* 1995; 154:546-9.
13. Santucci RA, Park CH, Mayo ME, Lange PH. Continence and urodynamic parameters of continent urinary reservoirs: comparison of gastric, ileal, ileocolic, right colon and sigmoid segments. *Urology* 1999; 54:252-7.
14. DeFoor W, Minevich E, Reeves D, Tackett L, Wacksman J, Sheldon C. Gastrocystoplasty: Long-term follow up. *J Urol* 2003; 170:1647-50.
15. Celayir S, Goksel S, Unal T, Buyukunal SN. *Helicobacter pylori* infection in a child with gastric augmentation. *J Pediatr Surg* 1997; 32:1757-8.
16. Leonard MP, Dharamsi N, Williot PE. Outcome of gastrocystoplasty in tertiary pediatric urology practice. *J Urol* 2000; 164:947-50.
17. El Ghoneimi A, Muller C, Guys JM, Coquet M, Monfort G. Functional outcome and specific complications of gastrocystoplasty for failed bladder exstrophy closure. *J Urol* 1998; 160:1186-9.
18. Qiu H, Kordunskaya S, Yantiss RK. Transitional cell carcinoma arising in the gastric remnant following gastrocystoplasty: a case report and review of the literature. *Int J Surg Pathol* 2003; 11: 143-7.

USE OF GASTRIC SEGMENT IN URINARY BLADDER REPLACEMENT AFTER TOTAL CYSTECTOMY

Borislav STIJELJA, Ljubiša MLADENović, Predrag ALEKSIĆ, Živko SOLDATOVIĆ
Department of Urology, Military Medical Academy, Belgrade

ABSTRACT

Drainage of urine by abnormal way is urinary derivation. Various forms of urinary derivations are available for urinary bladder replacement after radical cystectomy for invasive bladder tumor. Construction of continent urinary reservoir, so called pouch, from different bowel segments is named continent urinary derivations. If such urinary reservoir is connected with urethra, then it is about orthotopic derivation and reservoir is defined as neobladder. Upon satisfactory results of introduction of continent urinary derivations with Mainz pouch I and Orthotopic Mainz pouch, we performed continent orthotopic urine derivation with isolated gastric segment in 74-year old male patient who had previously undergone radical cystoprostatectomy because of the invasive urothelial cancer of the urinary bladder. Even though there were no major surgical complications in the near postoperative course, the patient had to be operated ten months later for ileus; 20 months after the procedure, significant loss of neobladder capacity, bilateral vesico-ureteral reflux, persistent urinary infection and incipient renal

failure were manifested. In the further course, reoperation was needed and neobladder augmentation by ileal pouch along with both ureteral reimplantations into the pouch wall was carried out. After this reintervention, the patient was alive in the following three years with satisfactory quality of life and preserved renal function. Our conclusion is that gastric neobladder should not be the first method of choice for urinary bladder replacement after radical cystectomy in older patients.

Key words: cystectomy; urinary derivation; stomach; neobladder

Borislav STIJELJA
Klinika za urologiju
Vojnomedicinska akademija
Crnotravska 17, 11002 Beograd
Tel/faks: 011 663 027
E-mail: zivkosoldatovic@yahoo.com

ОСОБИНЕ ЋЕЛИЈА „ПРИРОДНИХ УБИЦА”

Владимир ЈУРИШИЋ

Медицински факултет, Универзитет у Крагујевцу, Крагујевац

КРАТАК САДРЖАЈ

Ћелије „природне убице” (*Natural Killer Cells* – NK ћелије) представљају 10-15% популације лимфоцита периферне крви и имају морфологију великих, грануларних лимфоцита (*Large Granular Lymphocytes* – LGL). Везују и уништавају ћелије инфициране вирусима и малигно трансформисане без претходне сензибилизације, а такође учествују у регулацији хематопоезе, процесу репродукције и бројним имунолошким активностима *in vivo* (одбрана у инфекцији микоплазмом и гљивицама). На основу резултата многих студија сматра се да лимфоцити периферне крви показују активност NK ћелија, док се имунофенотипски дефинишу као: $CD3^+$, TCR^+ , површински Ig , $CD56^+$, $CD16^+$, $CD94/NKG2D^+$, $CD158a^+$, $D158b^+$, $CD161^+FasL^+$. Активност NK ћелија се изражава одређивањем процента лизираних циљних туморских ћелија (*K-562*, *MOLT*, *Daudi*) које су претходно обележене радиоактивним хромом или на основу ослобађања унутарћелијских ензима (лактат-дехидрогеназа – *LDH*). NK ћелије су способне за двојну цитолитичку активност. Једна је спонтанa – цитотоксичност независна од антигена главног хистокомпатибилног комплекса (*MHC*), док је друга врста активности ћелијска цитотоксичност посредована антителима (*Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity* – *ADCC*). NK ћелије после активације процесом егзоцитозе ослобађају из својих гранула поједине ензиме: перфорин, серин-естеразу 1 и 2 (гранзим А и В), хондроитин-сулфат, фосфолипазу A_2 и друге литичке супстанције и уништавају малигно трансформисане ћелије путем некрозе. Међутим, несекреционим механизмом активацијом преко *TNF* (*Tumour Necrosis Factor*) рецептора NK ћелије своје ефекторске механизме испољавају и процесом апоптозе. Активност NK ћелија је смањена у разним туморима, у зависности од стадијума болести.

Кључне речи: NK ћелије; имунофенотип; активација; ефекторски механизми; апоптоза; некроза

УВОД

Ћелије „природне убице” (*Natural Killer Cells* – NK ћелије) представљају 10-15% популације лимфоцита периферне крви и имају морфологију великих, грануларних лимфоцита. Ове ћелије препознају и уништавају ћелије инфициране вирусима и малигно трансформисане [1-5], а имају улогу и у регулацији хематопоезе, као и у многим имунолошким активностима (Табела 1).

NK ћелије потичу из матичних ћелија хематопоезе. На диференцијацију NK ћелија стромалне ћелије костне сржи имају утицаја преко производње појединих цитокина, интерлеукина 2, 3 и 7 (*IL-2*, *IL-3*, *IL-7*) [6-10]. Хормони тимуса међају активност NK ћелија код мишева [11], док су у тимусу људског фетуса идентификоване незреле NK ћелије [12]. После изласка из костне сржи, већина NK ћелија циркулише у периферији или мигрира до слезине, где се налази 36% од укупног броја ових ћелија, док их је само мало у тимусу и лимфним чворовима здравих особа [13].

ТАБЕЛА 1. Биолошке улоге NK ћелија.

TABLE 1. Biology of NK cells.

1.	Антитуморска активност Antitumor activity
2.	Активност према ћелијама инфицираним вирусима Activity against viral infected cells
3.	Улога у репродукцији Role in reproduction
4.	Улога у имунорегулацији Immunoregulatory role
5.	Улога у регулацији хематопоезе Role in regulation of hematopoiesis
6.	Повезаност са функцијом нервних ћелија Association with neural cell function

ПОВРШИНСКИ АНТИГЕНИ
ЉУДСКИХ НК ЋЕЛИЈА

Највише коришћен антигени за идентификацију NK ћелија, као и у процесима изоловања пречишћене популације су: $CD16$, $CD56$ и $CD57$ молекуле, мада се данас интензивно испитују и друге мембранске молекуле неопходне за активацију, као потенцијални рецептори.

$CD16$ (*FcγRIII*) антиген ниским афинитетом везује *Fc* регион имуноглобулина G, и то поткласе IgG_1 и IgG_3 . Овај антиген је гликозиран полипептид, молекулске тежине 50-60 kD, који се јавља у два облика. *FcγRIIIA* се налази на 80-90% NK ћелија, а врло мало на неутрофилима, еозинофилима, неким деловима моноцита, T ћелијама, као и ткивним макрофагима, док се *FcγRIIIB* налази само на неутрофилима [14]. *FcγRIIIA* молекул је повезан нековалентном везом са $CD3ζ$ ланцем на NK ћелијама. Скоро 10% NK ћелија периферне крви које су $CD16^+$ су $CD56^+$ [15].

$CD56$ антиген је испољен на мирујућим и активираним NK ћелијама периферне крви, као и на активираним ћелијама костне сржи и слезине. Овај антиген постоји и на T цитотоксичним лимфоцитима, који испољавају цитотоксичну активност без учешћа главног хистокомпатибилног комплекса (*MHC*) [16]. Ово је адхезивни молекул назван *NCAM* (*Neural Cell Adhesion Molecule*), испољен и на нелимфоидним ћелијама (нервне ћелије) и појединим компонентама мишићног ткива у току регенерације. Не почиње и не активира NK цитотоксичност, већ учествује у ре-акцијама приближавања молекула [17].

$CD57$ антиген од 110 kD испољен је на 30-50% NK ћелија, али га експримирају и $CD3^+$, $CD8^+$, T лимфоцити и B ћелије.

CD69 антиген постоји на појединим хематопоезним ћелијама, али врло мало на мирујућим *NK* ћелијама. После третмана форбол-естрима, митогенима или цитокинима *in vitro*, *NK* ћелије значајно испољавају овај антиген на својој мембрани. Сматра се да је то један од активационих антигена не само на *NK* ћелијама, већ и на другим активираним ћелијама [18, 19]. Овај показатељ може да буде од користи у имунолошком надгледању приликом процене ефекта имунотерапијских протокола, који обухватају примену интерферона или цитокина код особа оболелих од тумора. Ипак, промене у активационим антигенима не одражавају увек и функцију активности *NK* ћелија [19, 20].

Популација лимфоцита периферне крви (заступљена са мање од 5%) фенотипски представљена као *CD56⁺/CD3⁺* показује *MHC* независну цитотоксичност. Како *CD3* комплекс, састављен од пет полипептидних ланаца, за активацију захтева *T* ћелијски рецептор (*TCR*), који *NK* ћелије не испољавају [20], ова популација не припада класичним *NK* ћелијама. На основу многих података сматра се да *NK* ћелије имају имунофенотипске одлике: *CD3⁻*, *TCR⁻*, површински *Ig⁺*, док су *CD56⁺*, *CD16⁺*, *CD161⁺*(*NKR-P1*), *NKp46*, *NKp30*, *NKp44*, *p58.1*, *p58.2*, *p70*, *p140*, *CD94* и *CD94/NKG2D*: *CD158a⁺*, *CD158b⁺*, *CD94/NKG2 A*, *B*, *C⁺* (препознају класичне *HLA-A*, *B*, *C* и некласичне *HLA-E* и *HLA-G* антигене), *FasL⁺* (*Apo-1*, *CD95* – апоптотски лиганд).

ОДЛИКЕ ЦИТОЛИТИЧКЕ АКТИВНОСТИ *NK* ЋЕЛИЈА

Функционална активност *NK* ћелија се углавном изражава одређивањем процента лизираних циљних туморских ћелија, претходно обележених радиоактивним хромом [20], или на основу ослобађања унутарћелијских ензима (лактат-дехидрогеназе – *LDH*) после њиховог лизирања [21-24]. Туморске ћелије, као што су *K-562* (добијене од болесника с хроничном мијелоидном левкемијом у бластној фази), *MOLT-4* (добијене од болесника с акутном лимфобластном левкемијом), вирусно инфициране и друге свеже туморске ћелије, могу се користити као циљне ћелије (Табела 2). Туморске *K-562* ћелије се често користе као циљна ћелијска линија, а поседују и високе вредности *LDH*, па се користе за ензимски тест за процену степена лизирања *NK* ћелија. Степен цитотоксичне активност зависи од експерименталних услова, као што су број ћелија, трајање контакта ефектор–таргет и присуство стимулационих и инхибиторних чинилаца [24-26]. *NK* ћелије су способне за двојну цитолитичку активност. Једна је спонтан

на – цитотоксичност независна од антигена главног хистокompatibilног комплекса (*MHC*), док је друга врста активности означена као ћелијска цитотоксичност посредована антителима (*ADCC*).

Спонтана цитотоксичност

Главна особина *NK* ћелија је цитотоксичност без посредовања главног хистокompatibilног антигена (Табела 3). Способност лизирања циљних ћелија негативно корелира с испољавањем *MHC* гликопротеина на њиховој мембрани. Ћелијске линије са смањеном површинском експресијом *MHC* молекула су често осетљивије на цитолизу него ћелије из којих су настале [27, 28]. Без обзира на интензивна истраживања, нису потпуно описани сви рецептори на *NK* ћелијама. Претпоставља се да постоје два типа рецептора: један који доводи до окидања цитолитичке активности, а други који блокира ову активност [29]. За антигенске структуре испољене на *NK* ћелијама које су одговорне за окидање спонтане цитотоксичности претпоставља се да су активациони рецептори. Једна таква структура је *NK1.1* антиген на *NK* ћелијама миша, а други такав описан рецептор је полипептид из суперфамилије лектина типа *C* – *NKR-P1* – на *NK* ћелијама пацова [30, 31]. Поједине секвенце ових олигосахарида на лигандима или један лиганд полиморфне структуре после повезивања с одговарајућим рецептором покреће цитолитичку активност усмерену према *NK* осетљивим циљним ћелијама [32]. За ћелијски површински антиген *Ly-49*, испољен код субпопулације *NK* ћелија код мишева, претпоставља се да преноси инхибиторне сигнале. *Ly-49* се специфично везује за циљне ћелије које испољавају молекуле *I* класе *MHC*, а резултат ове интеракције је резистенција циљних ћелија на цитолизу [33].

Нови радови показују да високо полиморфне молекуле *HLA-A*, *B*, *C*, *D* и *E*, *MHC* класе *I*, као и *CD94* антигенске структуре и *KIR* (*Killer Immunoglobulin-Like Receptor*) на циљним ћелијама одређују активацију или инхибицију *NK* ћелија. Лигација *KIR* молекула или промена димеризованог облика *CD94* молекула је кључ за стимулацију или инхибицију *NK* ћелија. Претпоставља се да су инхибиторни сигнали на циљним ћелијама доминантни у односу на активационе и да је то начин на основу којег се здраве ћелије штите од аутоимунског лизирања сопственим *NK* ћелијама. Када настане компромитовање *MHC* молекула класе *I* услед инфекције или малигне трансформације, онда ове ћелије постају осетљиве на лизирање које врше *NK* ћелије. Промена експреси

ТАБЕЛА 2. Циљне ћелије за испитивање *NK* активности *in vitro*.
TABLE 2. Target cells for evaluation of *NK* *in vitro* activity.

1.	<i>K-562</i> ћелијска линија <i>K-562</i> cell line
2.	<i>MOLT-4</i> ћелијска линија <i>MOLT-4</i> cell line
3.	<i>DAUDI</i> ћелијска линија <i>DAUDI</i> cell line

ТАБЕЛА 3. Особине активације *NK* ћелија.
TABLE 3. Characteristics of *NK* cell activity.

1.	У оквиру једног сата без претходне имунизације For one hour without prior sensitisation
2.	Боља цитолиза без испољених <i>MHC</i> антигена Higher activity without <i>MHC</i> antigen expression
3.	Не показују клонску специфичност Without clonal specificity
4.	Постојање активационих и инхибиторних рецептора Expression of activation and inhibitory receptors

је и осталих молекула, као што су *CD158a* и *CD158b*, уочено је током активације литичке функције *NK* ћелија [34].

Осим досад описаних структура на *NK* ћелијама, показано је да неспецифичне адхезионе молекуле из фамилије интегрин имају значајну улогу у цитотоксичности. Интегрини су ћелијски површински гликопротеини састављени од више од двадесет хетеродимерских комбинација α и β субјединица, међусобно нековалентно повезаних и сврстаних у неколико фамилија (од $\beta 1$ до $\beta 8$). Везују се за различите лиганде, као што су протеини ванћелијског матрикса, фибронектин (*FN*), ламинин, колаген и витронектин, и доводе до окидања цитолитичке активности *NK* ћелија [35, 36]. Како ови адхезиони молекули имају помажућу улогу у неспецифичном везивању ефекторских и туморских ћелија, њихово одсуство или блокирање моноклонским антителима доводи до инхибиције лизирања циљних ћелија [37].

Свеже изоловане *NK* ћелије испољавају молекуле из породице $\beta 1$ интегрин, антиген касне активације 4 (*Very Late Activation* – *VLA-4*) и *VLA-5*, који учествују у везивању са фибронектином, као и *VLA-6*, који везује ламинин [38], док се поједини $\beta 1$ интегрини (*VLA-1*, 2, 3) појављују на *NK* ћелијама тек после стимулације *IL-2*. Везивање лиганда за $\beta 3$ интегрине који конститутивно постоје на *NK* ћелијама [39] доводи до тиреоинске фосфорилације појединих унутарћелијских протеина [40]. Лимфоцитни функционални антиген 1 (*LFA-1*) из породице $\beta 2$ интегрин, који је конститутивно испољен на *NK* ћелијама, има улогу у преносу активационих сигнала са мембране јер је примећено да после повезивања са својим одговарајућим контрарецептором *ICAM-1* (међућелијски адхезиони молекул) долази до повећања активности ензима протеин-тирозин киназе (*PTK*), као и тиреоинске фосфорилације унутарћелијских протеина, што има утицаја на пролиферацију и активацију *NK* ћелија [41].

Активација преко *CD2* антигена (*LFA-2*) је описана у литератури као алтернативни пут антиген-независног окидања цитотоксичности после везивања са одговарајућим лигандом из фамилије адхезивних молекула неурона (*NCAM*). Анализом унутарћелијских догађаја после стимулације *CD2* антигена, показано је да долази до формирања конјугата између *NK* и циљних ћелија, поларизације и егзоцитозе гранула, што све изазива повећање цитолитичке активности [42].

CD44 је хијалорунидазни рецептор који учествује у интеракцији са фибронектином и колагеном типа I [43] и има значајну улогу у активацији *NK* ћелија. Његови цитоплазматски делови, с друге стране, везују анкирин, протеин-киназу *C* и *GTP*. Људске *NK* ћелије конститутивно испољавају овај антиген и могу усходно да регулишу његову експресију током активације интерлеукином 2 [44]. За сада се само претпоставља да постоји удруженост са цитотоксичном функцијом посредованом преко *CD16* антигена, која је, међутим, типична за цитотоксичност посредовану антителима.

На основу досадашњих истраживања може се закључити да повезивање неколико различитих структу-

ра на *NK* ћелијама с одговарајућим лигандима на циљним ћелијама регулише цитотоксичну активност.

Цитотоксичност ћелија посредована антителима

У овом механизму ефекторске ћелије препознају *Fc* делове имуноглобулина, који облажу циљне ћелије, везују се за њих преко *CD16* антигена и доводе до цитолизе зависне од антитела (*Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity* – *ADCC*). Део цитоплазматског домена *CD16* антигена који постоји на мембрани *NK* ћелија има кључну улогу у настанку цитотоксичности зависне од антитела [45]. У тој реакцији *CD16* антиген (*Fc γ RIIIA*) испољен на *NK* ћелијама ниским афинитетом везује *Fc* регион хуманих имуноглобулина *G*, и то посебно поткласе *IgG₁* и *IgG₃*. После њиховог препознавања долази до фосфорилације ζ ланца тиреоина и активације цитотоксичних механизма [46].

Класичан пренос сигнала с рецептора који се дешава приликом спонтане цитотоксичности повезан је са хидролизом фосфолипида и стварањем диацилглицерола и инозитол 1, 4, 5 трифосфата, који активирају ензим „протеинска киназа” [47]. После активирања *NK* ћелија, поспешује се брзо коришћење унутарћелијског калцијума, као и улазак калцијума независно од волтажних канала [48]. Приликом активације *NK* ћелија у процесу зависном од антитела долази до директног активирања ензима протеин-тирозин киназе без учешћа фосфатидил-инозитол 1, 4, 5 киназног пута [49]. У пренос сигнала с рецептора на овај начин изгледа да су укључени унутарћелијски домени *CD16* антигена [50]. После активације *NK* ћелија на неки од описаних начина примећено је да у њима долази до повећања транскрипције иРНК за *IL-2* рецептор, фактор некрозе тумора алфа (*TNF- α*), интерферон γ (*IFN- γ*) и за друге цитокине [51].

ЕФЕКТОРСКИ МЕХАНИЗМИ *NK* ЋЕЛИЈА

Терминални механизми у уништавању малигно трансформисаних и циљних ћелија инфицираних вирусима [52–54] испољавају своје ефекте у процеси-ма апоптозе (програмирана ћелијска смрт) и некрозе (Схема 1). *NK* ћелије после активације процесом егзоцитозе ослобађају из својих гранула поједине ензиме: перфорин, серин-естеразу 1 и 2 (гранзим А и В), хондроитин-сулфат, фосфолипазу *A₂* [55] и друге литичке супстанције (Табела 4).

Перфорин је један од литичких протеина које излучују *NK* ћелије [56], сличан је трипсину и хемотрипсину, структурно личи на *C9* компоненту комплекса, а његова молекулска тежина је око 65 *kD*. Цитолизу циљних ћелија преобладајуће остварује процесом некрозе. Цитосолни калретикулин и други калцијум-везујући протеини локализовани у гранулама вероватно стварају хелате са слободним цитосолним јонима *Ca²⁺* и не дозвољавају да унутар ћелија почне процес аутоцитоллизе [55]. Тек у међућелијском простору, у присуству калцијумских јона, око

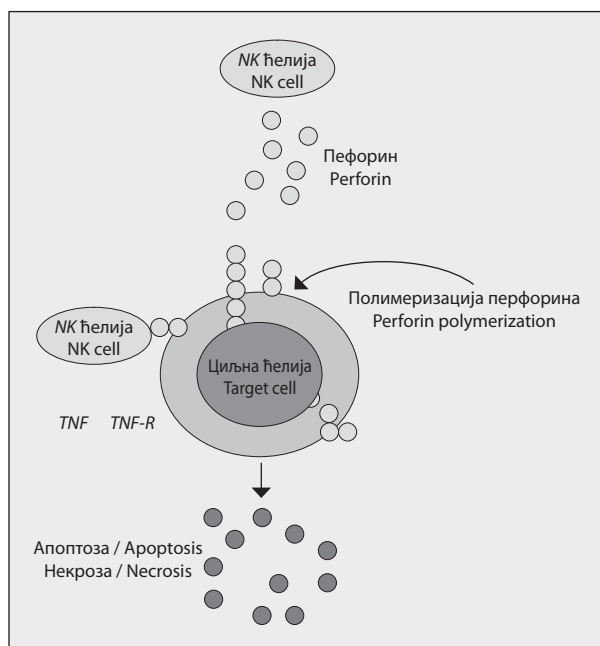


СХЕМА 1. Механизам дејства перфоруна и цитокина.
SCHEME 1. Mechanism of perforin and cytokine action.

ТАБЕЛА 4. Ефекторске молекуле *NK* ћелија.
TABLE 4. Effector molecules of *NK* cells

1.	Протеазе (трипсин, химотрипсин) Proteases (trypsin, hymotripsin)
2.	Перфорин Perforin
3.	Серин-естеразе (гранзиме A, B) Serine esterases (gransymes A, B)
4.	Хондроитин-сулфат Chondroitine sulphate
5.	<i>TNF-α</i> , <i>TNF-β</i> <i>TNF-α</i> , <i>TNF-β</i>
6.	Цитокини (<i>IL-3</i> , <i>CSF-GM</i> , <i>CSF-M</i> , <i>IFN-α</i> , <i>β</i> , <i>γ</i>) Cytokines (<i>IL-3</i> , <i>GSF-GM</i> , <i>CSF-M</i> , <i>IFN-α</i> , <i>β</i> , <i>γ</i>)

20 молекула перфоруна се полимеризује, стварајући спирале којима се праве поре у мембрани циљних ћелија. Мембранска оштећења настала после убацивања перфоруна личе на оштећења настала комплекментом, а електронском микроскопијом утврђено је да је величина тако насталих пора приближно 16 nm. Кроз овако настале поре на мембрани из ћелије излазе електролити и мале молекуле мењајући осмотску равнотежу. Унутарћелијске макромолекуле које не пролазе кроз оштећења на ћелијској мембрани доводе до повећања осмотског притиска, услед чега у ћелију продире вода и настаје њено лизирање [23, 24, 56].

Поред механизма секреције, који је посредован перфорином, *NK* ћелије и другим механизма лизирају циљне ћелије. *TNF-α* и лимфотоксин (*LT*) су главни медијатори ове солубилне литичке активности *NK* ћелија назване апоптоза [57-60]. *TNF-α* остварује своје дејство преко површинских рецептора на циљним ћелијама. Процес апоптозе је могуће индуковати преко трансмембранског протеина *Fas* (*CD95 APO-1*) рецептора, који је, због своје структуре, сврстан у заједничку породицу *TNF* рецептора. Интер-

акција одговарајућег лиганда са *Fas/APO-1* рецептором испоњеним на циљној ћелији индукује пренос сигнала за апоптотску смрт ћелије. Степен ове програмиране ћелијске смрти (апоптозе) зависи од типа ћелије, стадијума диференцијације и од ћелијског циклуса, а њену модулацију могуће је извршити факторима раста, цитокинима, хемијским агенсима, хемиотерапеутицима, као и ћелијама у непосредном контакту [61-65].

ЗАКЉУЧАК

Проучавање и боље разумевање механизма активације *NK* ћелија и ефекторских механизма којима *NK* ћелије врше лизирање туморских ћелија даје важне податке о могућности и степену имуностимулације *in vivo*, као и за терапијско праћење током имуностимулације код особа оболелих од тумора, где ове ћелије, као главни носиоци неспецифичне имуности, испољавају смањену активност [13, 19].

НАПОМЕНА

Овај рад је урађен током пројекта Министарства за науку Републике Србије.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lotsova E. Natural killer cells: immunobiology and clinical prospects. *Cancer Inv* 1991; 9:173-84.
2. Lebow TL, Bonavida B. Killer cell recruitment and renewal capacity of purified cytolytic and noncytolytic human peripheral blood natural killer cell subsets. *J Immunol* 1993; 150:320-9.
3. Rosenberg EB, Herberman RB, Levine PH, Halterman RH, McCoy JL, Wunderlich JR. Lymphocyte cytotoxicity reaction to leukemia-associated antigens in identical twins. *Int J Cancer* 1972; 9:648-51.
4. Herberman RB, Nunn ME, Holden HT, Lavrin DH. Natural cytotoxic reactivity of mouse lymphoid cells against syngenic and allogeneic tumors. II. Characterization of effector cells. *Int J Cancer* 1975; 16:230-9.
5. Abo T, Miller CA, Balch CM. Characterization of human granular lymphocyte subpopulations expressing HNK-1 (Leu-7) and Leu-11 antigens in the blood and lymphoid tissues from fetus, neonates and adults. *Eur J Immunol* 1984; 14:616-23.
6. Keever CA, Pekle L, Gazzola MV, Collins NH, Bourhis JH, Gillio A. Natural killer and lymphokine-activated killer cell activities from human marrow precursors: II. The effects of IL-3 and IL-4. *J Immunol* 1989; 143:3241-3.
7. Miller JS, Alley KA, McGlave P. Differentiation of natural killer (NK) cells from human primitive marrow progenitors in a stroma-based long term culture system: identification of a CD34⁺, 7⁺ NK progenitor. *Blood* 1994; 83:2594-601.
8. Hercend T, Takvorian T, Nowill A, et al. Characterization of natural killer cells with antileukemia activity following allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1986; 67:722-4.
9. Van den Brinck MRM, Boggs SS, Herberman RB, Hiserodt JC. The generation of natural killer (NK) cells from NK precursors cells in rat long-term bone marrow cultures. *J Exp Med* 1990; 172:303-13.
10. Guenther W, Schumm M, Buettner M, et al. NK activity of canine blood and marrow cells. *Tiss Antigens* 1994; 43:198-201.
11. Serrate SA, Schulof RE, Leonaridis L, Goldstein AL, Sztajn MB. Modulation of human natural killer cells cytotoxicity, lymphokine production and interleukin 2 receptor expression by thymic hormones. *J Immunol* 1987; 139:2338-43.
12. Sanchez MJ, Muench MO, Roncarolo MG, Lanier L, Philips JH. Identification of a common T/NK cell progenitor in human fetal

- thymus. *J Exp Med* 1994; 180:569-73.
13. Konjević G, Jurišić V, Banićević B, Spužić I. Difference in NK cell activity between patients with non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease. *Br J Haematol* 1999; 104:144-51.
 14. Lanier LL, Philips H. Inhibitory MHC class I receptors on NK and T cell. *Immunol Today* 1996; 17:86-90.
 15. Nagler A, Lanier LL, Cwirla S, Phillips JH. Comparative studies of human FcR III-positive and negative natural killer cells. *J Immunol* 1989; 143:3183-8.
 16. Jurišić V, Jančić-Nedeljkov R, Konjević G, Spužić I. Decrease of NK cell activity and characteristics of peripheral blood mononuclear cells (PBMC) in a haemochromatosis. *Haema* 2003; 6:85-8.
 17. Nitta T, Yagita H, Sato K, Okumura K. Involvement of CD56 (NKH-1/Leu 19 antigen) as an adhesion molecule in natural killer-target cell interaction. *J Exp Med* 1989; 170:1757-861.
 18. Gerosa F, Tommasi M, Benati C, et al. Differential effects of tyrosine kinase inhibition in CD69 antigen expression and lytic activity induced by rIL-2, rIL-12, and rIFN- α in human NK cells. *Cell Immunol* 1993; 150:382-90.
 19. Konjević G, Jović V, Jurišić V, Radulović S, Jelić S, Spužić I. IL-2 mediated augmentation of NK cell activity and activation antigen expression on NK and T cell subsets in metastatic melanoma patients treated with interferon alpha and DTIC. *Clin Exp Metastasis* 2003; 20:647-55.
 20. Wolf-Smidt GH, Lefterova P, Johnston V, Huhn D, Blume KG, Negrin RS. Propagation of large numbers of T cells with natural killer cell markers. *Br J Haematol* 1994; 87:453-8.
 21. Brunner KT, Mach J, Cerrotini J, Chapuis B. Quantitative assay for the lytic action of immune lymphoid cells on Cr labelled allogeneic target cells in vitro. *Immunol* 1968; 14:181-9.
 22. Decker T, Lohmann-Matthes ML. A quick and simple method for the quantitation of lactate dehydrogenase release in measurements of cellular cytotoxicity and tumor necrosis factor (TNF) activity. *J Immunol Methods* 1988; 115(1):61-9.
 23. Jurišić V, Spužić I, Konjević G. A comparison of NK cell activity with effects of TNF-alpha against K-562 cells, determined by LDH release assay. *Canc Letters* 1999; 138:67-72.
 24. Jurišić V. Estimation of cell membrane alteration after drug treatment by LDH release. *Blood* 2003; 101:2894.
 25. Jurišić V, Bogdanović G, Kojić V, Jakimov D, Baltić VV. Effects of TNF-alpha on the Raji cell determined by different methods. *Tumor Biol* 2000; 18.
 26. Jurišić V, Konjević G, Donfrid M, Spužić I. Different correlation ratio between NK cell activity and spontaneous LDH release in Non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphomas. *Ann Haematol* 1998; 77:83.
 27. Storkus W J, Alexander J, Payne JA, Dawson JR, Cresswell P. Reversal of natural killing susceptibility in target cells expressing transfected class I HLA genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86:2361-4.
 28. Liao NS, Bix M, Zijlstra M, Jaenisch R, Raulet D. MHC class I deficiency: susceptibility to natural killer (NK) cells and impaired NK activity. *Science* 1991; 253:199-202.
 29. Lanier LL, Le AM, Civin CI, Loken MR, Phillips JH. The relationship of CD 16 (Leu-11) and Leu-19 (NKH-1) antigen expression on human peripheral blood NK cells and cytotoxic T lymphocytes. *J Immunol* 1986; 136:4480-6.
 30. Ryan JC, Turck J, Niemi EC, Yokoyama WM, Seaman WE. Molecular cloning of the NK1.1 antigen, a member of the NKR-P1 family of natural killer cell activation molecules. *J Immunol* 1992; 149: 1631-5.
 31. Giorda R, Rudert WA, Vavassori C, Chambers WH, Hiserodt JC, Trucco M. NKR-P1, a signal transduction molecule on natural killer cells. *Science* 1990; 249:1298-301.
 32. Yokoyama WM. Recognition structures on natural killer cells. *Curr Opin Immunol* 1993; 5:67-73.
 33. Yokoyama WM. Natural killer cell receptor. *Curr Opin Immunol* 1995; 7:110-20.
 34. Norris S, Doherty DG, Curry M, McEntee G, Traynor O, Hegarty JE, O'Farrelly C. Selective reduction of natural killer cells and T cells expressing inhibitory receptors for MHC class I in the livers of patients with hepatic malignancy. *Cancer Immunol Immunother* 2003; 52:53-8.
 35. Hynes RO. Integrins: versatility, modulation, and signaling in cell adhesion. *Cell* 1992; 69:11-5.
 36. Monzon-Garcia C, Buey-Garcia L, Majano PL, Otero MR. Integrins: structure, biological function and relevance in viral chronic hepatitis. *J Clin Invest* 1995; 25:71-8.
 37. Schmidt RE, Bartley G, Levine H, Schlossman SF, Ritz J. Functional characterization of LFA-1 antigens in the interaction of human NK clones and target cells. *J Immunol* 1985; 135:1020-9.
 38. Rabinowich H, Lin W-C, Amoscato A, Herberman RB, Whiteside TL. Expression of vitronectin receptor on human NK cells and its role in protein phosphorylation, cytokine production, and cell proliferation. *J Immunol* 1995; 154:1124-35.
 39. Collins TL, Kassner PD, Bierer EB, Burakoff SJ. Adhesion receptors in lymphocyte activation. *Curr Opin Immunol* 1994; 6:385-93.
 40. Sanchez-Mateos P, Campaner MR, Balboa MA, Sanchez-Madrid F. Co-clustering of beta 1 integrins, cytoskeletal proteins, and tyrosine-phosphorylated substrates during integrin-mediated leukocyte aggregation. *J Immunol* 1993; 151(7):3817-28.
 41. Kimby E, Rincon J, Patarroyo M, Mellstedt H. Expression of adhesion molecules CD11/CD18 (Leu-Cams, beta 2-Integrins), CD54 (ICAM-1) and CD58 (LFA-3) in B chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 1984; 13:297-306.
 42. Squier KTM, Cohen JJ. Cell-mediated cytotoxic mechanisms. *Curr Opin Immunol* 1994; 6:447-52.
 43. Galandrin R, Ruggero DM, Piccoli M, Frati L, Santoni A. CD 44 triggering enhances human NK cell cytotoxic functions. *J Immunol* 1994; 153:4399-407.
 44. Maenpaa A, Jaaskelainen J, Carpen O, Patarroyo M, Timonen T. Expression of integrins and other adhesion molecules on NK cells; impact of IL-2 on short-and long-term cultures. *Int J Cancer* 1993; 53:850-3.
 45. Harris DT, Travis WW, Koren HS. Induction of activation antigens on human natural killer cells mediated through the Fc- γ receptor. *J Immunol* 1989; 143:2401-6.
 46. Liao F, Shin SH, Rhee SG. Cross-linking of Fc γ RIII A on natural killer cells results in tyrosine phosphorylation of PLC- γ 1 and PLC- γ 2. *J Immunol* 1993; 150:2668-74.
 47. Alexander DR, Cantrell DA. Kinases and phosphatases in T cell activation. *Immun Today* 1989; 10:200-20.
 48. Hess DS, Oortgiesen M, Cahalan DM. Calcium oscillations in human T and natural killer cells depend upon membrane potential and calcium influx. *J Immunol* 1993; 150:2620-33.
 49. Biondi A, Paganin C, Rossi V, et al. Expression of lineage-restricted protein tyrosine kinase genes in natural killer cells. *Eur J Immunol* 1991; 21:843-6.
 50. Leibson PJ. Viewpoint: signal transduction during natural killer cell activation. *Nat Immunol* 1995; 14:117-22.
 51. Graubert TA, Ley TJ. How do lymphocytes kill tumor cells? *Clin Cancer Res* 1996; 2:785-9.
 52. Young JD, Cohn ZA. Cellular and humoral mechanisms of cytotoxicity, structural and functional analogies. *Adv Immunol* 1987; 41:269-75.
 53. Joag S, Zychlinsky A, Young JD. Mechanisms of lymphocyte-mediated lysis. *J Cell Biochem* 1989; 39:239-44.
 54. Jurišić V, Bumbaširević V, Konjević G, Djuričić B, Spužić I. TNF-alpha induced changes in LDH isotype profile following triggering of apoptosis in PBMC of non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Haematology* 2004; 83:84-91.
 55. Jurišić V, Kraguljac N, Konjević G, Spužić I. TNF-alpha induced changes in cell membrane antigen expression on K-562 cells associated with increased lactate dehydrogenase (LDH) release. *Neoplasma* 2005; 52(1):25-31.
 56. Jurišić V, Konjević G, Bumbaširević V, Spužić I. Morfološke promene kod kultivisanih ćelija malignih limfoma. In: Bumbaširević V, editor. 40 godina elektronske mikroskopije u Srbiji. Beograd: Elit; 1997. p.29-30.
 57. Johnson-Voelkel C, Enting JA, Wold SMW, Gooding LR, Laster MS. Activation of intracellular proteases is an early event in TNF-induced apoptosis. *J Immunol* 1995; 154:1707-16.
 58. Suda T, Takahashi T, Goldstein P, Nagata S. Molecular cloning and expression of the Fas ligand, a novel member of the tumor necrosis receptor family. *Cell* 1993; 75:1169-78.
 59. Jurišić V, Konjević G, Bumbaširević V, Djuričić B, Spužić I. TNF- α effects on induction of apoptosis on malignant lymphoma peripheral blood lymphocytes. *Archive of Studenica* 1998; 1:49-52.
 60. Grell M, Zimmermann G, Hulser D, Pfizenmaier K, Scheurich P. TNF receptors TR60 and TR80 can mediate apoptosis via induction of distinct signal pathways. *J Immunol* 1994; 153:1963-72.
 61. Armitage JR. Tumor necrosis factor receptor superfamily members and their ligands. *Curr Opin Immunol* 1994; 6:407-13.
 62. Jurišić V, Bogdanović G, Srdić T, Kerenji A, Baltić M, Baltić VV.

- The activity of TNF-alpha on PC cells pre-labeled with CD45 and CD95 monoclonal antibodies. *Archive of Studenica* 2000; 2:56-9.
63. Konjević G, Spužić I, Jurišić V. Natural killer cell activity and its in vitro modulation by rh TNF-alpha in patients with non-Hodgkin's lymphomas. *Inter J Oncol* 1995; 7(Suppl):1010.
64. Konjević G, Spužić I, Jurišić V. In vitro effects of cytokines and cytokines receptors on the activity of NK cells. *J BOUON* 1996; 1(1):47-52.
65. Jurišić V, Bogdanović G, Srdić T, et al. Modulation of TNF-activity in tumor PC cells using anti-CD45 and anti-CD95 monoclonal antibodies. *Cancer Letters* 2004; 214:55-61.

CHARACTERISTICS OF NATURAL KILLER CELL

Vladimir JURIŠIĆ

School of Medicine, University of Kragujevac, Kragujevac

ABSTRACT

NK (natural killer) cells comprise 10%-15% of peripheral blood mononuclear cells and have morphology of large, granular lymphocytes with the central role of killing the virus-infected and malignant transformed cells, without prior sensitization. NK cells participate in hematopoiesis regulation, reproduction processes, as well as in numerous immune system reactions *in vivo*. NK cells have immunophenotyping characteristics: CD3⁺, TCR⁻, surface Ig⁻, CD56⁺, CD16⁺, CD94/NKG2D⁺, CD158a⁺, CD158b⁺, CD161⁺, FasL⁺. NK cells are functionally defined by percentage of lysed tumor cells previously labeled with radioactive ⁵¹Cr or by release of intracellular enzymes (LDH-lactate dehydrogenase) from destroyed target cells. NK cells employ two mechanisms for destruction of malignant cells. The first cytotoxic mechanism is spontaneous and major histocompatibility antigen independent process, while the second mechanism is antibody dependent cellular cytotoxicity (ADCC). After activation, NK cells release the following proteolytic enzymes:

perforin, serine esterase (granzymes A and B) chondroitin sulphate, phospholipases and other lytic molecules, and destroy malignant transformed cells by necrotic process. However, NK cells exhibit their effector mechanisms also through apoptosis by non-secretory mechanism mediated by TNF receptor superfamily members. NK cells have stage-dependent lower activity in different tumor.

Key words: NK cell; immunophenotype; activation; effector mechanisms; apoptosis; necrosis

Vladimir JURIŠIĆ
Medicinski fakultet
Univerzitet u Kragujevcu
Svetozara Markovića 69, 34000 Kragujevac
Poštanski fah: 124
E-mail: vdvd@mailcity.com

СЕПТИЧНИ АРТРИТИС КУКА КОД ДЕЦЕ: МОГУЋНОСТИ ДИЈАГНОСТИКОВАЊА И ЛЕЧЕЊА

Зоран ВУКАШИНОВИЋ¹, Душко СПАСОВСКИ², Горан ЧОБЕЉИЋ¹, Зорица ЖИВКОВИЋ³

¹Институт за ортопедско-хируршке болести „Бањица“, Београд;

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

³Клиничко-болнички центар „Др Драгиша Мишовић“ – Дедиње, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Септични артритис кука код деце је тешко обољење које, ако се не лечи, доводи до тешких последица и инвалидитета. Лечење је такође тешко и захтева прецизно уочавање типичних клиничких симптома и знакова, одговарајући редослед примене допунских дијагностичких процедура (лабораторијских анализа, ултрасонографије, радиографије, обавезне аспирације зглоба, по потреби и других метода), те примену одговарајућих парентералних антибиотика и хируршког лечења, које је обавезно. Диференцијалнодијагностички спектар стања која имају сличности са септичним артритисом кука је широк и разнолик. Једини начин успешног лечења заснива се на правовременом постављању дијагнозе, што се постиже обавезном применом дијагностичког протокола за септични артритис кад год постоји сумња на то обољење.

Кључне речи: септични артритис кука; децји узраст; дијагностика; лечење

УВОД

Кук је други по учесталости зглоб, после колена, који може бити захваћен септичним артритисом код деце. Међутим, уколико се не лечи, септични артритис кука оставља веома тешке (чак катастрофалне) последице и тежак инвалидитет. Лечење овог стања увек је било тешко и пре увођења антибиотика у примену 1935. године, а завршавало се смрћу код више од 50% болесника. Данас смртни исход, на срећу, настаје код мање од једног процента оболелих особа. Учесталост тешких секвела на куку је, међутим, и даље велика. За постизање доброг резултата лечења од огромне су важности правовремено постављање дијагнозе, рана отворена дренажа и одговарајуће енергично лечење антибиотским лековима.

Анатомски кук се разликује од других зглобова. Синовијска мембрана је одвојена од фиброзне зглобне капсуле, богато је васкуларизована, а артеријски судови пролазе кроз фиброзну капсулу до синовије, где праве фину мрежу. Најдубљи судовни плексус дозвољава брз пролазак, како бактерија, тако и антибиотика, из крвних судова у синовијску мембрану. Ту се налазе и лимфни судови, али су постављени нешто дубље у односу на артеријске. Синовијска течност представља дијализат крвне плазме с отприлике трећином концентрације беланчевина у односу на серумску и протеинском фракцијом од 60 до 70%. Ћелија има око 60 на милилитар, и то углавном моноцита и полиморфонуклеара, који су задужени за фагоцитозу.

Бактерије у зглоб кука улазе или путем крви или из проксималне феморалне метафизе (било кроз физи и епифизу, било заобилазећи их). С обзиром на то да је другопоменути начин у најмлађем животном добу веома чест, септични артритис код деце овог узраста често зовемо остеоартритисом кука. Наравно, одговор домаћина зависи од међусобног односа вируленције патогеног микроорганизма и одбрамбених снага детета. У акутној запаљењској фази у зглоб улазе полиморфонуклеари, а потом кроз сино-

вијску мембрану из плазме и протеини. Излив изазива повећани интракапсуларни притисак, што доводи до бола и заузимања растеретног положаја, који подразумева флексију, абдукцију и спољашњу ротацију у зглобу кука. Касније долази до пропадања хрскавице зглоба под дејством протеолитичких ензима из синовиоцита, активираних полиморфонуклеара и неких бактерија. Такође, интерлеукин 1 (*IL-1*) из моноцита, као запаљењски хормон, изазива ослобађање протеаза из хондроцита и синовиоцита [1-11].

КЛИНИЧКА СЛИКА И ДОПУНСКА ДИЈАГНОСТИКА

Код детета се увек јавља бол са предње стране кука, дуж натколенице и колена. Губи се могућност спонтаних покрета и настаје слика псевдопарализе. У анамнези често се добија податак о претходној инфекцији коже, респирационог, урогениталног или гастроинтестиналног тракта, о поремећају имунитета, а некад и о трауми. Код деце млађег узраста грозница и општи симптоми су ретки, док код старије деце телесна температура може достићи и 40° Целзијуса. Дете лежи са куком у положају флексије, абдукције и спољашње ротације. Покрети су најчешће веома ограничени. Некада се јавља и перкутана осетљивост доступних делова проксималног фемура и карлице, пре свега, код остеоартритиса. Кад год постоји сумња на септични артритис кука, приступа се следећем дијагностичком протоколу: лабораторијске анализе (леукоцити са леукоцитном формулом, седиментација еритроцита, С-реактивни протеин – *CRP*, α -1 антитрипсин, хаптоглобин, фибриноген; хемокултура и гликемија), ултразвучни преглед и радиографија карлице са куковима (АР и латерални снимак), по потреби скинтиграфија скелета, компјутеризована томографија и магнетна резонанција, увек и обавезно пункција зглоба са прегледом пункцијата [8-11].

Број леукоцита је повећан, нарочито код деце старијег узраста, а у леукоцитној формули доминирају полиморфонуклеари (80%). Седиментација еритроцита је убрзана и има вредност до 90 милиметара на сат. Специфичнији налаз од убрзане седиментације представља повећање вредности протеина брзе фазе запаљења (*CRP*, α -1 антитрипсин, хаптоглобин, фибриноген). Вредности *CRP* се повећавају брже него седиментација, и то у првих 6-8 сати, али се и брже нормализују. На тај начин, на основу његових вредности, можемо да дефинишемо да ли је у питању остеомијелитис или остеоартритис. Такође можемо да дефинишемо трајање антибиотског лечења. Када се врши хемокултура, крв треба узети пре почетка примене антибиотских лекова и треба знати да је налаз хемокултуре позитиван код највише 50% болесника. Гликемија служи за поређење са нивоом шећера у синовијској течности, а очекује се да буде значајно смањена у инфекцији.

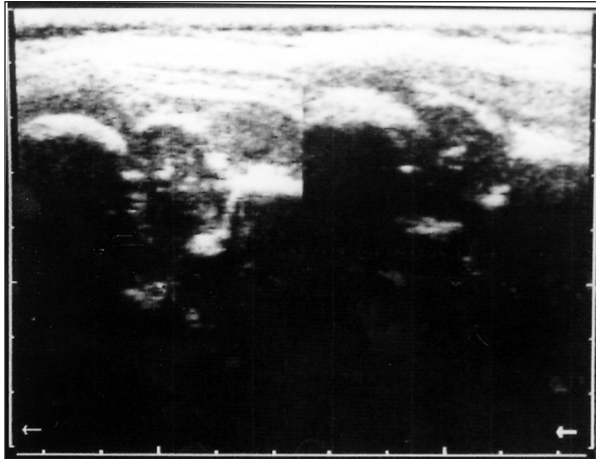
Ултрасонографија служи за потврду излива у куку, а преглед се увек ради упоредо на оба кука. Налаз се сматра позитивним уколико је предња капсу-

ларна дистанца већа од 5 *mm*, односно уколико је разлика у вредностима предње капсуларне дистанце болесног и здравог кука већа од 2 *mm*. Некада, додуше, није лако разликовати врсту излива, те није



СЛИКА 3а. AP пројекција остеоартритиса десног кука с јасним метафизним жариштем.

FIGURE 3a. AP projection of the right hip osteoarthritis with evident metaphyseal focus.



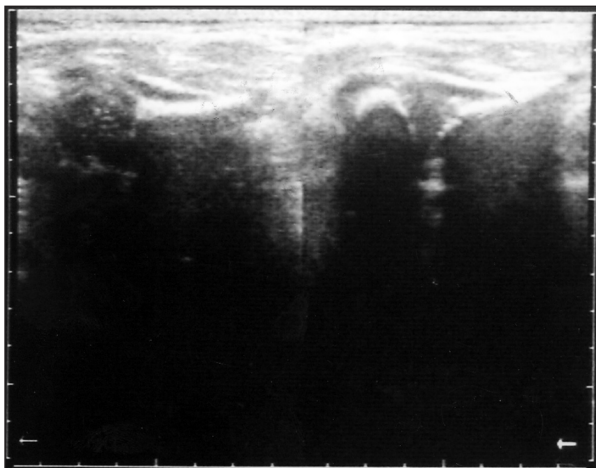
СЛИКА 1. Септични артритис десног кука код одојчета: ултразвучни налаз излива појачаног ехогенитета.

FIGURE 1. Septic right hip arthritis in infant age: ultrasound verification of the effusion of increased echogenicity.



СЛИКА 3б. Латерална пројекција остеоартритиса десног кука с јасним метафизним жариштем.

FIGURE 3b. Lateral projection of the right hip osteoarthritis with evident metaphyseal focus.



СЛИКА 2. Септични артритис левог кука одојчета: ултразвучни налаз излива појачаног ехогенитета.

FIGURE 2. Septic left hip arthritis in infant age: ultrasound verification of the effusion of increased echogenicity.



СЛИКА 3с. CT налаз остеоартритиса десног кука с јасним метафизним жариштем.

FIGURE 3c. CT scan of the right hip osteoarthritis with evident metaphyseal focus.

лако диференцирати стање транзитног синовитиса, септичног артритиса, туберкулозног артритиса и хеморагијске ефузије [12]. То се може уколико се метод схвати као комплементаран клиничком прегледу, а примењује га искусан испитивач на технолошки добром апарату. Само је тада могуће разликовати ехогенитет зглобне течности (Слике 1 и 2). Употребом рендгена утврђују се остеопороза, оток меких ткива, дистензија зглобне капсуле, периоститис и периартритис, поремећај осификације, тенденција ишчашења зглоба, а код остеоартритиса и јасне метафизне промене (Слике 3а, 3б, 3с, 4 и 5). Сцинтиграфија костију је ретко потребна за дијагностиковање септичног артритиса и примењује се само када стање после примене претходно описаних дијагностичких поступака остане нејасно. Инфекцију најбоље открива *Ga-67* цитрат, који се најбоље везује за бактерије, полиморфонуклеаре и протеине запаљења. Осим ових метода, могу се примењивати и компјутеризована томографија и магнетна резонанција, али не као рутински поступци, већ углавном тамо где и поред примењене терапије нема адекватног одговора.

Ипак, дијагноза септичног артритиса не може се поставити без пункције зглоба. Она се врши кроз предњи или медијални приступ, и то дебелим иглом

кроз коју може да прође и густ гној. Добијени материјал се лабораторијски испитује, а бактеријска инфекција се може потврдити уколико се утврди више од 50.000 ћелија по милилитру, од чега 90% чине полиморфонуклеари. Ниво шећера је увек значајно нижи него у серуму. Најважније је ипак материјал бактериолошки обрадити, укључујући и антибиограм, ради дефинитивне одлуке о начину лечења [3, 4, 6, 8, 9, 13].

ДИФЕРЕНЦИЈАЛНА ДИЈАГНОЗА

У диференцијалној дијагнози септичног артритиса кука могу се наћи бројна стања, нека веома честа, а друга ретка. Врло је важно о свима размишљати брзо јер свако одлагање са лечењем септичног артритиса доводи до тешких анатомских последица, које су хируршки тешко савладиве и доводе до трајног инвалидитета. Најчешће диференцијалнодијагностички у обзир долази транзиторни синовитис кука. Клиничка слика је веома слична септичном артритису кука, на налазу ултразвука се утврђује течност слабијег ехогенитета, а лабораторијски се бележе индикатори запаљења слабијег интензитета (уопште позитивни вероватно зато што се и транзиторни синовитис јавља као реактивно стање у склопу запаљења присутног другде у телу). Осим овога, у обзир долази веома ретки гнојни псоас апсцес, који се јавља са запаљењем абдоменских органа, затим остеомијелитис карлице, пиомиозитис пириформиса или адукторних мишића и пиогени сакроилеитис. Такође, у виду треба имати и јувенилни идиопатски артритис, Пертесову (*Perthes*) болест, епифизиолизу кука, Хенох-Шенлејнову (*Hennoch-Shoenlein*) пурпур, акутну леукемију, разне туморе и друго.

ЛЕЧЕЊЕ

Прво и основно је да до доброг резултата може да доведе само правовремено постављена дијагноза. Дале, зглобна течност мора бити узета пре почетка лечења антибиотским лековима. Основу у лечењу представљају артротомија и дренажа кука, а антибиотици се примењују одмах (из искуства, до добијања бактериолошког налаза и антибиограма), интравенски и у највећим дозама [8-11].

Искуство нас учи да се претпоставка о узроцику може донети, пре свега, на основу узраста болесника. У најмлађем (неонатусном) узрасту, нарочито код ризичних новорођенчади са малом тежином на рођењу, најчешћи изазивачи болести су златни стафилокок, стрептококе и Грам-негативни бацили. У тој узрадној групи најефикасније је лечење комбинацијом нафцилина или оксацилина са гентамицином. У узрасту од три месеца до три године најчешћи изазивачи болести су *Haemophilus influenzae* тип В, златни стафилокок и *Streptococcus pneumoniae*. Најефикаснији антибиотици који „покривају” ову шаролику флору јесу цефотаксим и цефтриаксон, али и нафцилин и оксацилин. У узрадној групи од три године до тринаест година септични артритис најчешће изази-



СЛИКА 4. Остеоартритис десног кука.
FIGURE 4. Right hip osteoarthritis.



СЛИКА 5. Остеоартритис десног кука.
FIGURE 5. Right hip osteoarthritis.

вају златни стафилокок (код 50% болесника), стрептококе (код 25% болесника) и *Haemophilus influenzae* тип В код невакцинисане деце. Могу се применити или полусинтетски пеницилини (оксацилин) или цефалоспорици прве, односно друге генерације (цефазолин или цефуроксим). Код адолесцената септични артритис најчешће изазива златни стафилокок или *Neisseria gonorrhoeae*, која, додуше, може бити узрочних септичног артритиса кука и код новорођенчади. Златни стафилокок најбоље реагује на нафцилин или оксацилин, док је *Neisseria gonorrhoeae* високорезистентна на пеницилинске препарате, тако да је у том случају цефтриаксон лек избора.

С антибиотским лечењем се почиње тек после узимања узорака за бактериолошко испитивање, и то парентерално ради брзог постизања концентрације у крвним судовима око зглоба. Сматра се да је концентрација антибиотика у зглобу око 30% концентрације у серуму и постиже се брзо после примене. На оралну примену антибиотика може се прећи након јасног и доброг клиничког одговора током интравенске примене лекова. Добар клинички одговор подразумева побољшање општег стања болесника, апетита и локалног клиничког налаза на куку. Уобичајено је да се антибиотски лекови дају парентерално, наравно, уз примењену дренажу зглоба бар две недеље. Потом се могу преписати орални антибиотици, који су за болеснике прихватљивији и знатно јефтинији. Код изолованог септичног артритиса најчешће су довољне четири недеље лечења антибиотским лековима. Лечење се спроводи дуже код деце оболеле од остеоартритиса и код обољења која су изазвана јако вирулентним микроорганизмима (златни стафилокок или Грам-негативни бацили).

Уз антибиотике је неопходно применити и хируршко лечење. Никада се не смемо задовољити пункционом дренажом зглоба, већ се увек морају урадити отворена артротомија, одстрањивање гноја и богата иригација зглоба физиолошким раствором или неким од антисептичних раствора. Уколико је реч о остеоартритису, неопходно је и одстрањење костног фокуса, дакле, отварање и киретажа промене на проксималној метафизи фемура. Приступити се може или модификованим антеролатералним Вотсон-Џонсовим (Watson-Jones) приступом или, још лакше, директним предњим Смит-Петерсеновим (Smith-Petersen) приступом. Будући да су нестабилност кука и претећа патолошка дислокација веома честа стања код новорођенчади и одојчади, после операције је неопходно спровести имобилизацију гипсом у хуманом положају или Павликовим ременима у трајању од неколико недеља, а рехабилитацију је неопходно почети чим се лабораторијским испитивањима

утврде показатељи смиривања запаљења и кад се постигне клиничка стабилност кука [4, 6, 9].

ЗАКЉУЧАК

Септични артритис кука у дечјем узрасту је веома често стање чак и код потпуно имунокомпетентне деце. Кук је дубоко постављен и тешко му је приступити, а дијагноза се поставља најчешће касно. Ретко се мисли на удруженост остеомијелитиса и артритиса, а лечење се најчешће спроводи недовољно брзо и агресивно. Лечење великог броја болесника зато завршава лошим резултатом, било патолошком дислокацијом, кука или тешком деструкцијом проксималног краја фемура, која је хируршким поступком, практично, неизлечива [8-11]. Наведене чињенице представљају разлог да се о овом стању говори, да се на њега мисли, да се поштују дијагностичко-терапијски протоколи и да се смањи велики број тешких компликација које настају.

ЛИТЕРАТУРА

1. Song KM, Sloboda JF. Acute hematogenous osteomyelitis in children. *J Am Acad Orthop Surg* 2001; 9:166-75.
2. Wang CL, Wang SM, Yang YJ, Tsai CH, Liu CC. Septic arthritis in children: relationship of causative pathogens, complications, and outcome. *J Microbiol Immunol Infect* 2003; 36(1):41-6.
3. Caksen H, Ozturk MK, Uzum K, Yuksel S, Ustunbas HB, Per H. Septic arthritis in childhood. *Pediatr Int* 2000; 42(5):534-40.
4. Parsch K, Savvidis E. Coxitis in the newborn infant and infant. Diagnosis and therapy. *Orthopade* 1997; 26(10):838-47.
5. Frederiksen B, Christiansen P, Knudsen FU. Acute osteomyelitis and septic arthritis in the neonate, risk factors and outcome. *Eur J Pediatr* 1993; 152(7):577-80.
6. Little DG, Barrett IR. Septic arthritis of the hip in infancy. *Aust N Z J Surg* 1993; 63(2):116-9.
7. Bennett OM, Namnyak SS. Acute septic arthritis of the hip joint in infancy and childhood. *Clin Orthop* 1992; 281:123-32.
8. Vukašinović Z, Djordjević N, Lešić A. Zapaljenska oboljenja koštanozglobnog sistema. In: Vukašinović Z, editor. *Opšta ortopedija*. Beograd: IOHB „Banjica”; 2002. p.359-79.
9. Vukašinović Z. Artritis. In: Bašćarević LJ, Grbić R, editors. *Koštanozglobne infekcije*. Priština: NIP „Novi svet”, Univerzitet u Prištini; 1997. p.285-307.
10. Vukašinović Z, Bašćarević Z. Oboljenja dečjeg kuka. In: Vukašinović Z, editor. *Specijalna ortopedija*. Beograd: IOHB „Banjica”; 2004. p.237-73.
11. Vukašinović Z. Oboljenja dečjeg kuka. In: Milinković Z, editor. *Ortopedija u pitanjima i odgovorima*. Beograd: Narodna knjiga „Alfa”, 1997; p.150-5.
12. Vukašinović Z, Živković Z. Bone and joint tuberculosis in children. In: Lemaire R, Horan F, Scott J, Villar J, editors. *European Instructional Course Lectures. Volume 6*. London: The British Editorial Society of Bone and Joint Surgery; 2003. p.72-9.
13. Kim SJ, Choi NH, Ko SH, Linton JA, Park HW. Arthroscopic treatment of septic arthritis of the hip. *Clin Orthop* 2003; 407:211-4.

SEPTIC ARTHRITIS OF THE HIP IN INFANCY – DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC POSSIBILITIES

Zoran VUKAŠINOVIĆ¹, Duško SPASOVSKI², Goran ČOBELJIĆ¹, Zorica ŽIVKOVIĆ³

¹Institute for Orthopaedic Surgery „Banjica” Belgrade;

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

³Clinical Hospital Centre „Dr. Dragiša Mišović – Dedinje”, Belgrade

ABSTRACT

Septic arthritis of the hip in infancy is a serious condition which, if left untreated, results in disastrous sequelae and gross invalidity. Treatment is difficult and requires precise perception of characteristic clinical symptoms and signs, application of appropriate diagnostic procedures (laboratory analyses, ultrasound, radiography, joint aspiration, and occasionally additional methods), as well as parenteral administration of adequate antibiotics and obligatory surgical treatment. Differential-diagnostic spectrum of conditions similar to septic hip arthritis is large and diverse. Successful treatment is based on establish-

ing the diagnosis on time, which is only achievable by methodical application of diagnostic protocol for septic hip arthritis in all suspected cases.

Key words: septic hip arthritis; infancy; diagnosis; treatment

Zoran VUKAŠINOVIĆ

Institut za ortopedsko-hirurške bolesti „Banjica”

Mihajla Avramovića 28, 11040 Beograd

Tel.: 011 666 447

E-mail: zvukasin@beotel.yu

SERBIAN ARCHIVES OF MEDICINE

JOURNAL OF THE SERBIAN MEDICAL SOCIETY

YEAR 134

JANUARY - FEBRUARY 2006

NUMBER 1-2

CONTENTS

ARTICLES

- Ivana Leposavić, Ljubica Leposavić
ATTRIBUTION STYLE OF PATIENTS WITH
DELUSION DISORDER 10
- Miloš Jovanović
MECHANICAL INJURIES OF THE EYEBALL:
FREQUENCY, STRUCTURE, AND POSSIBILITY OF
THE PREVENTION 21
- Vojkan Lazić, Aleksandar Todorović, Slavoljub Živković,
Željko Martinović
COMPUTERIZED OCCLUSAL ANALYSIS IN BRUXISM. 29
- Dušan Paripović, Amira Peco-Antić
AMBULATORY BLOOD PRESSURE VALUES IN
HEALTHY CHILDREN 32
- Marija Daković-Bjelaković, Slobodan Vlajković, Rade Čukuranović,
Svetlana Antić, Goran Bjelaković, Dejan Mitić
CHANGES OF THE GLOMERULAR SIZE DURING THE
HUMAN FETAL KIDNEY DEVELOPMENT 39
- Dragica Milenković, Nataša Lalić
THE EFFECT OF URINARY TRACT CALCULOSIS
TO LEVELS OF LOW MOLECULAR INHIBITORS
OF CRYSTALLIZATION IN THE URINE 43
- Nada Dimković, Tanja Djordjević, Jovan Popović, Siniša Dimković,
Biserka Tirmeštajn-Janković, Milenko Živanović, Svetlana Žikić,
Jasminka Bobanović-Hasković
HYPERKALEMIA IN HYPERTENSIVE PATIENTS
UNDERGOING REGULAR HEMODIALYSIS DURING
ENALAPRIL AND FOSINOPRIL THERAPY 48

- Zoran Vukašinović, Duško Spasovski
TRIPLE PELVIC OSTEOTOMY – COMPLICATIONS AND
HOW TO AVOID THEM 53
- Ljiljana Sević, Miloš Maksimović, Nebojša Đurišić,
Milan Gajić, Jagoda Jorga
RELATIONSHIP BETWEEN NUTRITIONAL STATUS
AND SOME INFLAMMATORY MARKERS 59

CASE REPORTS

- Srdan Milovanović, Ljubica Leposavić, Jasmina Barišić,
Gordana Nikolić-Balkoski
RECORD OF SUCCESSFUL SERTRALINE TREATMENT
OF A PATHOLOGICAL GAMBLER 63
- Radoje Čolović, Nikica Grubor, Vladimir Radak,
Marijan Micev, Nataša Čolović
LYMPHOEPITHELIAL CYST OF THE PANCREAS. 66
- Borislav Stijelja, Ljubiša Mladenović, Predrag Aleksić,
Živko Soldatović
USE OF GASTRIC SEGMENT IN URINARY BLADDER
REPLACEMENT AFTER TOTAL CYSTECTOMY 70

REVIEW ARTICLES

- Vladimir Jurišić
CHARACTERISTICS OF NATURAL KILLER CELL 76
- Zoran Vukašinović, Duško Spasovski, Goran Čobeljić,
Zorica Živković
SEPTIC ARTHRITIS OF THE HIP IN INFANCY:
DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC POSSIBILITIES. 81