



СРПСКИ АРХИВ

ЗА ЦЕЛОКУПНО ЛЕКАРСТВО

ЧАСОПИС СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА ОСНОВАН 1872. ГОДИНЕ

ГОДИШТЕ 134.

НОВЕМБАР–ДЕЦЕМБАР 2006.

СВЕСКА 11-12

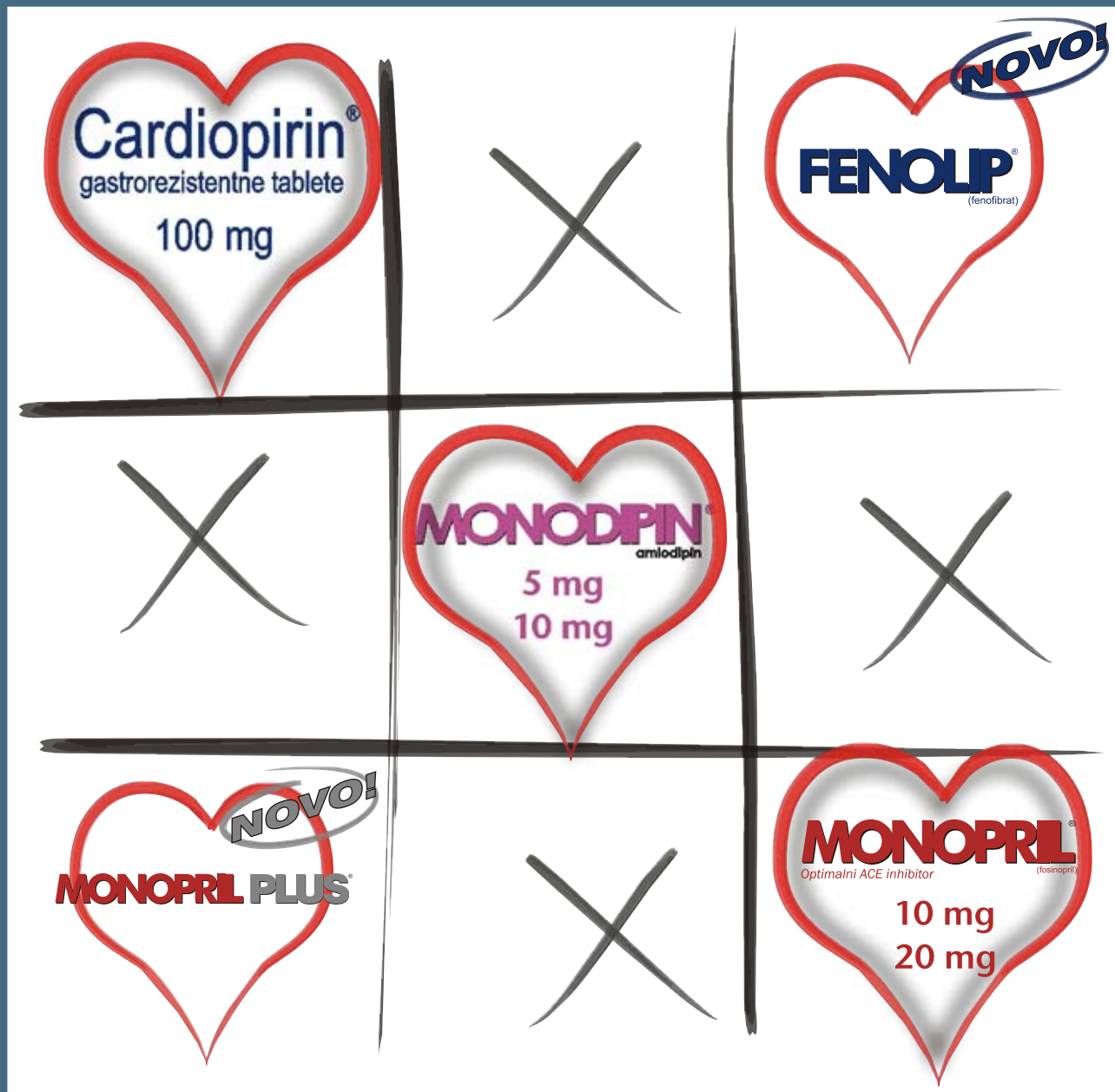
САДРЖАЈ

РАДОВИ

- Иван Стефановић, Анка Станојевић-Паовић, Васо Антуновић
ОДНОС ДЕБЉИНЕ РЕТРОБУЛБАРНОГ ДЕЛА ВИДНОГ ЖИВЦА
МЕРЕНЕ УЛТРАЗВУКОМ И СТЕПЕНА ПРОМИНЕНЦИЈЕ
ПАПИЛЕ КОД СТАЗЕ ПАПИЛЕ ВИДНОГ ЖИВЦА 479
- Бранислав Миловановић, Мирјана Кротин, Дејана Вуковић,
Весна Бисенић, Тијана Мирјанић, Славица Николић
РАНИ ПРЕДИКТОРИ РИЗИКА ЗА НАСТАНАК ИЗНЕНАДНЕ
СРЧАНЕ СМРТИ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА:
РЕЗУЛТАТИ ИСПИТИВАЊА 881 БОЛЕСНИКА 482
- Милан Петровић, Горан Милашиновић, Босиљка Вујисић-Тешић,
Вера Јелић, Жарко Ђаловић, Мирјана Живковић, Миодраг Остојић
ЕХОКАРДИОГРАФСКА ПРОЦЕНА РЕСИНХРОНИЗАЦИОНЕ
ТЕРАПИЈЕ МИОКАРДА 488
- Александар Ђетковић, Марина Ђуровић, Наташа Милић
ЛЕПТИН И ИНХИБИН В КАО ПРЕДИКТОРИ ОПОРАВКА РЕПРО-
ДУКТИВНЕ ФУНКЦИЈЕ КОД БОЛЕСНИЦА С АНОРЕКСИЈОМ
НЕРВОЗОМ ТОКОМ НОРМАЛИЗАЦИЈЕ ТЕЛЕСНЕ МАСЕ 492
- Бранислав С. Гвозденовић, Владимир Жугић, Мирјана Лапчевић,
Мира Вуковић, Светлана Милошевић, Славица Плавшић,
Смиљана З. Орловић
ОДНОС ИЗМЕЂУ РЕСПИРАЦИОНИХ СИМПТОМА И
ЗАДОВОЉСТВА БОЛЕСНИКА ПРИМЕНОМ
ИНХАЛАЦИОНИХ АНТИАСТМАТСКИХ ЛЕКОВА 498
- Наташа Јовановић, Мирјана Лаушевић, Биљана Стојимировић
РЕЗИДУАЛНА ФУНКЦИЈА БУБРЕГА И КРВНА СЛИКА
БОЛЕСНИКА НА КОНТИНУИРАНОЈ АМБУЛАНТНОЈ
ПЕРИТОНЕУМСКОЈ ДИЈАЛИЗИ 503
- Милан Ђокић, Дејан Драгичевић, Јован Николић,
Светомир Драгићевић, Драгана Радивојевић
ОБОСТРАНИ ТУМОРИ ГОРЊЕГ УРОТЕЛИЈУМА 509
- Милена Замуровић, Павле Србиновић, Јована Петровић
УЛОГА КОНТРАСТНЕ СОНОХИСТЕРОГРАФИЈЕ У
ПРЕВЕНЦИЈИ И РАНОМ ОТКРИВАЊУ ПРЕМАЛИГНИХ И
МАЛИГНИХ ОБОЉЕЊА ЕНДОМЕТРИЈУМА 516
- Бранислав Старчевић, Марко Бумбаширевић, Александар Лешаћ,
Видосава Радоњић, Драган Мирић
РЕЗУЛТАТИ ХИРУРШКОГ И НЕХИРУРШКОГ ЛЕЧЕЊА
ЧЕКИЋАСТОГ ПРСТА 521
- Слободан Славковић, Зоран Вукашиновић,
Немања Славковић, Душко Спасовски
ДИЈАГНОСТИКОВАЊЕ И ЛЕЧЕЊЕ ХОНДРОБЛАСТОМА:
НАША ИСКУСТВА 526
- Емилија Дубљанин-Распоповић, Марко Кадија, Драгана Матановић
ОЦЕНА ИНТЕНЗИВНОГ РЕХАБИЛИТАЦИОНОГ
ПРОТОКОЛА ЗА АРТРОСКОПСКИ РЕКОНСТРУИСАНУ
ПРЕДЊУ УКРШТЕНУ ВЕЗУ 532
- #### ПРИКАЗИ БОЛЕСНИКА
- Данило Радуловић
ПРИРОДНА ИСТОРИЈА СУПРАТЕНТОРИЈАЛНОГ
СПОРОРАСТУЋЕГ АСТРОЦИТОМА: ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА 537
- Слободан Савић, Бранислава Савић, Весна Шкодрић
НЕПРЕПОЗНАТА ТУБЕРКУЛОЗА КАО КЛИНИЧКИ,
ЕПИДЕМИОЛОШКИ И СУДСКОМЕДИЦИНСКИ ПРОБЛЕМ:
ПРИКАЗ ДВА СЛУЧАЈА 541
- Радоје Чоловић, Никица Грубор, Марјан Мицев,
Наташа Чоловић, Владимир Радак
ИЗОЛОВАНА МЕТАСТАЗА ГРАНУЛОЗА-ЋЕЛИЈСКОГ ТУМОРА
ЈАЈНИКА У МЕЗЕНТЕРИЈУМУ ТАНКОГ ЦРЕВА 19 ГОДИНА
ПОСЛЕ САЛПИНГО-ООФОРЕКТОМИЈЕ 546
- #### ПРЕГЛЕДИ ИЗ ЛИТЕРАТУРЕ
- Ljiljana Hastreiter, Драган Мицић
ЛЕЧЕЊЕ МЕТАБОЛИЧКОГ СИНДРОМА 550
- Зорана Пенезић, Милош Жарковић, Светлана Вујовић,
Милка Дрезгић
ДИЈАГНОЗА И ДИФЕРЕНЦИЈАЛНА ДИЈАГНОЗА
КУШИНГОВОГ СИНДРОМА 558
- Зоран Вукашиновић, Душко Спасовски, Немања Славковић,
Слободан Славковић, Зорица Живковић
САВРЕМЕНА ЗНАЊА О ХОНДРОБЛАСТОМУ 567
- #### ИСТОРИЈА МЕДИЦИНЕ
- Жарко Вуковић
ПРВИ СВЕТСКИ РАТ И ПОЧЕТАК ОРГАНИЗОВАНЕ
ЗДРАВСТВЕНЕ ЗАШТИТЕ У НАШОЈ ЗЕМЉИ 571
- #### СЕЋАЊЕ
- СЕЋАЊЕ НА ДОКТОРА БОРИВОЈА ЛАЛОВИЋА 573
- #### IN MEMORIAM
- ПРОФ. ДР СТАНКО ЛЕДИЋ (1921–2006) 574
- #### ОД УРЕДНИШТВА
- 576

SERBIAN ARCHIVES OF MEDICINE • JOURNAL OF THE SERBIAN MEDICAL SOCIETY

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



Vaš partner u kardiologiji

СРПСКИ АРХИВ

ЗА

ЦЕЛОКУПНО ЛЕКАРСТВО

ИЗДАЈЕ

СРПСКО ЛЕКАРСКО ДРУШТВО
У БЕОГРАДУ.

УРЕЂУЈЕ

САДАНИ 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
BELGRADENSIS

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
Тихомир Илић

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
Татјана Илле	Ђорђе Радак
Љиљана Јаношевић	Недељко Радловић
Мирјана Јаребински	Миодраг Чолић
Крста Јовановић	Милица Чоловић
Зоран Крстић	Радоје Чоловић

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 Уредништва
Александар Божић



Власник и издавач

Српско лекарско друштво
Џорџа Вашингтона 19, 11000 Београд

Председник Српског лекарског друштва
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

Интернет адреса
<http://srpskiarhiv.sld.org.yu>

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

Тираж
700 примерака

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 двоstrukим проредом, искључиво фонтом *Times New Roman* и величином слова 12 тачака (12 pt). Све маргине подесити на 25 mm, величину странице 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 угластим заградама – нпр. [1, 2], и то оним редоследом којим се појављују у тексту.

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

- наслов рада без скраћеница;
- пуна имена и презимена аутора (без титула) индексирана бројевима;
- званичан назив установа у којима аутори раде и место, и то редоследом који одговара индексираним бројевима аутора;
- уколико је рад претходно саопштен на неком стручном састанку, навести званичан назив састанка, место и време одржавања;
- на дну странице навести име и презиме, 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 откупати 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 замени 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. Избежавати 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 ± 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,

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

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

Примери:

1. Чланак у часопису:

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

2. Поглавље у књизи:

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

3. Књига:

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

За начин навођења осталих варијетета чланака, књига, монографија, других врста објављеног и необјављеног материјала и електронског материјала погледати посебно издање Српског архива из 2002. године под називом *Једнообразни захтеви за рукописе који се поносе 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 целокућно лекарство*, сви аутори морају бити чланови Српског лекарског друштва и претплатници на часопис. Уз рукопис рада треба доставити копије уплатница за чланарину и претплату за годину у којој се рад предаје као доказ о уплатама.

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

Слање рукописа. Рукопис рада и сви прилози уз рад достављају се у три примерка, заједно са дискетом или диском (CD) на које је снимљен идентичан текст који је и на папиру. Рад се шаље 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

Иван Стефановић, Анка Станојевић-Паовић, Васо Антуновић ОДНОС ДЕБЉИНЕ РЕТРОБУЛБАРНОГ ДЕЛА ВИДНОГ ЖИВЦА МЕРЕНЕ УЛТРАЗВУКОМ И СТЕПЕНА ПРОМИНЕНЦИЈЕ ПАПИЛЕ КОД СТАЗЕ ПАПИЛЕ ВИДНОГ ЖИВЦА.....	479
Бранислав Миловановић, Мирјана Кротин, Дејана Вуковић, Весна Бисенић, Тијана Мирјанић, Славица Николић РАНИ ПРЕДИКТОРИ РИЗИКА ЗА НАСТАНАК ИЗНЕНАДНЕ СРЧАНЕ СМРТИ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА: РЕЗУЛТАТИ ИСПИТИВАЊА 881 БОЛЕСНИКА	482
Милан Петровић, Горан Милашиновић, Босиљка Вујисић-Тешић, Вера Јелић, Жарко Ђаловић, Мирјана Живковић, Миодраг Остојић ЕХОКАРДИОГРАФСКА ПРОЦЕНА РЕСИНХРОНИЗАЦИОНЕ ТЕРАПИЈЕ МИОКАРДА	488
Александар Ђетковић, Марина Ђуровић, Наташа Милић ЛЕПТИН И ИНХИБИНИ В КАО ПРЕДИКТОРИ ОПОРАВКА РЕПРОДУКТИВНЕ ФУНКЦИЈЕ КОД БОЛЕСНИЦА С АНОРЕКСИЈОМ НЕРВОЗОМ ТОКОМ НОРМАЛИЗАЦИЈЕ ТЕЛЕСНЕ МАСЕ	492
Бранислав С. Гвозденовић, Владимир Жугић, Мирјана Лапчевић, Мира Вуковић, Светлана Милошевић, Славица Плавшић, Смиљана З. Орловић ОДНОС ИЗМЕЂУ РЕСПИРАЦИОНИХ СИМПТОМА И ЗАДОВОЉСТВА БОЛЕСНИКА ПРИМЕНОМ ИНХАЛАЦИОНИХ АНТИАСТМАТИЧКИХ ЛЕКОВА	498
Наташа Јовановић, Мирјана Лаушевић, Биљана Стојимировић РЕЗИДУАЛНА ФУНКЦИЈА БУБРЕГА И КРВНА СЛИКА БОЛЕСНИКА НА КОНТИНУИРАНОЈ АМБУЛАНТНОЈ ПЕРИТОНЕУМСКОЈ ДИЈАЛИЗИ	503
Милан Ђокић, Дејан Драгичевић, Јован Николић, Светомир Драгићевић, Драгана Радивојевић ОБОСТРАНИ ТУМОРИ ГОРЊЕГ УРОТЕЛИЈУМА	509
Милена Замуровић, Павле Србиновић, Јована Петровић УЛОГА КОНТРАСТНЕ СОНОХИСТЕРОГРАФИЈЕ У ПРЕВЕНЦИЈИ И РАНОМ ОТКРИВАЊУ ПРЕМАЛИГНИХ И МАЛИГНИХ ОБОЉЕЊА ЕНДОМЕТРИЈУМА	516
Бранислав Старчевић, Марко Бумбаширевић, Александар Лешић, Видосава Радоњић, Драган Мирић РЕЗУЛТАТИ ХИРУРШКОГ И НЕХИРУРШКОГ ЛЕЧЕЊА ЧЕКИЋАСТОГ ПРСТА	521
Слободан Славковић, Зоран Вукашиновић, Немања Славковић, Душко Спасовски ДИЈАГНОСТИКОВАЊЕ И ЛЕЧЕЊЕ ХОНДРОБЛАСТОМА: НАША ИСКУСТВА	526
Емилија Дубљанин-Распоповић, Марко Кадија, Драгана Матановић ОЦЕНА ИНТЕНЗИВНОГ РЕХАБИЛИТАЦИОНОГ ПРОТОКОЛА ЗА АРТРОСКОПСКИ РЕКОНСТРУИСАНУ ПРЕДЊУ УКРШТЕНУ ВЕЗУ	532

ПРИКАЗИ БОЛЕСНИКА

Данило Радловић ПРИРОДНА ИСТОРИЈА СУПРАТЕНТОРИЈАЛНОГ СПОРОРАСТУЋЕГ АСТРОЦИТОМА – ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА	537
Слободан Савић, Бранислава Савић, Весна Шкодрић НЕПРЕПОЗНАТА ТУБЕРКУЛОЗА КАО КЛИНИЧКИ, ЕПИДЕМИОЛОШКИ И СУДСКОМЕДИЦИНСКИ ПРОБЛЕМ: ПРИКАЗ ДВА СЛУЧАЈА	541
Радоје Чоловић, Никица Грубор, Марјан Мицев, Наташа Чоловић, Владимир Радак ИЗОЛОВАНА МЕТАСТАЗА ГРАНУЛОЗА-ЋЕЛИЈСКОГ ТУМОРА ЈАЈНИКА У МЕЗЕНТЕРИЈУМУ ТАНКОГ ЦРЕВА 19 ГОДИНА ПОСЛЕ САЛПИНГО-ООФОРЕКТОМИЈЕ	546

ПРЕГЛЕДИ ИЗ ЛИТЕРАТУРЕ

<i>Ljiljana Hastreiter</i> , Драган Мицић ЛЕЧЕЊЕ МЕТАБОЛИЧКОГ СИНДРОМА	550
<u>Зорана Пенезић</u> , Милош Жарковић, Светлана Вујовић, Милка Дрезгић ДИЈАГНОЗА И ДИФЕРЕНЦИЈАЛНА ДИЈАГНОЗА КУШИНГОВОГ СИНДРОМА	558
Зоран Вукашиновић, Душко Спасовски, Немања Славковић, Слободан Славковић, Зорица Живковић САВРЕМЕНА ЗНАЊА О ХОНДРОБЛАСТОМУ	567

ИСТОРИЈА МЕДИЦИНЕ

Жарко Вуковић ПРВИ СВЕТСКИ РАТ И ПОЧЕТАК ОРГАНИЗОВАНЕ ЗДРАВСТВЕНЕ ЗАШТИТЕ У НАШОЈ ЗЕМЉИ	571
--	-----

СЕЋАЊЕ

СЕЋАЊЕ НА ДОКТОРА БОРИВОЈА ЛАЛОВИЋА	573
---	-----

IN MEMORIAM

ПРОФ. ДР СТАНКО ЛЕДИЋ (1921–2006)	574
---	-----

ОД УРЕДНИШТВА	576
---------------------	-----

CONTENTS

ARTICLES

- Ivan Stefanović, Anka Stanojević-Paović, Vaso Antunović
THE RELATION BETWEEN THE THICKNESS OF RETROBULBAR PART OF THE OPTIC NERVE,
MEASURED BY ULTRASOUND, AND THE DEGREE OF PROMINENCE OF THE OPTIC DISC IN
STASIS OF THE OPTIC NERVE 481
- Branislav Milovanović, Mirjana Krotin, Dejana Vuković, Vesna Bisenić, Tijana Mirjanić, Slavica Nikolić
EARLY RISK PREDICTORS OF SUDDEN CARDIAC DEATH AFTER MYOCARDIAL INFARCTION:
RESULTS OF FOLLOW UP OF 881 PATIENTS 487
- Milan Petrović, Goran Milašinović, Bosiljka Vujisić-Tešić, Vera Jelić, Žarko Čalović, Mirjana Živković, Miodrag Ostojić
ECHOCARDIOGRAPHIC EVALUATION OF CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY 491
- Aleksandar Četković, Marina Đurović, Nataša Milić
LEPTIN AND INHIBIN B AS PREDICTORS OF REPRODUCTIVE RECOVERY IN PATIENTS WITH
ANOREXIA NERVOSA DURING WEIGHT GAIN 497
- Branislav S. Gvozdenović, Vladimir Žugić, Mirjana Lapčević, Mira Vuković, Svetlana Milošević,
Slavica Plavšić, Smiljana Z. Orlović
RELATIONSHIP BETWEEN RESPIRATORY SYMPTOMS AND SATISFACTION WITH
INHALED ASTHMA MEDICATION 502
- Nataša Jovanović, Mirjana Laušević, Biljana Stojimirović
RESIDUAL RENAL FUNCTION AND BLOOD COUNT IN PATIENTS ON CONTINUOUS
AMBULATORY PERITONEAL DIALYSIS 508
- Milan Đokić, Dejan Dragičević, Jovan Nikolić, Svetomir Dragičević, Dragana Radivojević
BILATERAL TUMORS OF THE UPPER UROTHELIUM 515
- Milena Zamurović, Pavle Srbinović, Jovana Petrović
ROLE OF HYDROSONOGRAPHY IN PREVENTION AND SCREENING OF PREMALIGNANT AND
MALIGNANT ENDOMETRIAL DISEASE 520
- Branislav Starčević, Marko Bumbaširević, Aleksandar Lešić, Vidosava Radonjić, Dragan Mirić
THE RESULTS OF SURGICAL AND NONSURGICAL TREATMENT OF Mallet FINGER 525
- Slobodan Slavković, Zoran Vukašinović, Nemanja Slavković, Duško Spasovski
DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CHONDROBLASTOMA – OUR EXPERIENCE 531
- Emilija Dubljanin-Raspopović, Marko Kadija, Dragana Matanović
EVALUATION OF THE INTENSIVE REHABILITATION PROTOCOL AFTER ARTHROSCOPICALLY ASSISTED
ANTERIOR CRUCIATE LIGAMENT RECONSTRUCTION 536

CASE REPORTS

- Danilo Radulović
NATURAL HISTORY OF SUPRATENTORIAL LOW-GRADE ASTROCYTOMA: CASE REPORT 540
- Slobodan Savić, Branislava Savić, Vesna Škodrić
UNDIAGNOSED TUBERCULOSIS AS CLINICAL, EPIDEMIOLOGICAL AND MEDICOLEGAL PROBLEM:
REPORT OF TWO CASES 545
- Radoje Čolović, Nikica Grubor, Marjan Micev, Nataša Čolović, Vladimir Radak
ISOLATED METASTASIS OF THE GRANULOSA CELL TUMOR OF THE OVARY IN
THE SMALL INTESTINE MESENTERY 19 YEARS AFTER SALPINGO-OOPHORECTOMY 549

REVIEW ARTICLES

- Ljiljana Hastreiter, Dragan Micić
THE TREATMENT OF METABOLIC SYNDROME 557
- Zorana Penezić, Miloš Žarković, Svetlana Vujović, Milka Drezgić
DIAGNOSIS AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF CUSHING'S SYNDROME 566
- Zoran Vukašinović, Duško Spasovski, Nemanja Slavković, Slobodan Slavković, Zorica Živković
CHONDROBLASTOMA – CURRENT OPINION 570

ОДНОС ДЕБЉИНЕ РЕТРОБУЛБАРНОГ ДЕЛА ВИДНОГ ЖИВЦА МЕРЕНЕ УЛТРАЗВУКОМ И СТЕПЕНА ПРОМИНЕНЦИЈЕ ПАПИЛЕ КОД СТАЗЕ ПАПИЛЕ ВИДНОГ ЖИВЦА

Иван СТЕФАНОВИЋ¹, Анка СТАНОЈЕВИЋ-ПАОВИЋ¹, Васо АНТУНОВИЋ²

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

²Институт за неурохирургију, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Етиологија незапаљењског едема папиле видног живца (*PNO*), или стазе *PNO*, везана је за разна обољења која доводе до повишеног притиска у интракранијуму. При прегледу очног дна дијагностикује се едем *PNO*, који се квантитативно може изразити у диоптријама, док се ретробулбарни део видног живца може мерити помоћу ултразвука. Циљ овог рада је био да се истражи однос између проминенције *PNO* и степена задебљања ретробулбарног дела видног живца. Испитивањем је обухваћен 21 болесник с повишеним притиском у интракранијуму који је лечен на Институту за неурохирургију Клиничког центра Србије у Београду, односно 41 око које је имало стазу *PNO*. Ехографски, методом по Шредеру (*Schraeder*), мерена је дебљина ретробулбарног дела видног живца, а клинички је одређиван степен проминенције *PNO* у диоптријама. Задебљали ретробулбарни део видног живца је утврђен код свих болесника. Пирсоновом (*Pearson*) корелацијом је испитан однос између степена задебљања видног живца и проминенције *PNO*, при чему је утврђено да не постоји статистички значајна повезаност између ова два параметра ($R=0,102$; $p>0,05$). Уместо закључка поставља се питање колико је релевантна догма да се проминенција *PNO* већа од 3 D мора сматрати застојним едемом *PNO*. Сматрамо да обележавање величине стазе *PNO* у диоптријама нема своје оправдање.

Кључне речи: стаза папиле видног живца; застојни едем папиле видног живца; ехографија

УВОД

Стаза папиле видног живца (*PNO*), или застојни едем *PNO*, или незапаљењски едем *PNO*, представља обољење са веома оскудним субјективним симптомима, али израженим објективним налазом. Изглед *PNO* зависи од степена повишења притиска у интракранијуму, трајања болести и фактора који омогућавају исхрану видног живца. Клинички се разликују [1]: рани стадијум застојног едема *PNO*, стадијум израженог застојног едема *PNO*, хронични стадијум застојног едема *PNO* и стадијум атрофичног едема *PNO*. Патогенеза застојног едема *PNO* ни до данас није у потпуности разјашњена. Постоји велики број теорија и хипотеза које се могу сврстати у три групе: механичке теорије, инфламационе теорије и васкуларне теорије. Нарочито је занимљиво објашњење настанка застојног едема *PNO* поремећајем у аксоплазматском преносу на нивоу видног живца. Највероватније је у питању комбинација неколико фактора који доводе до стазе *PNO*.

Улога субарахноидне течности је у заштити видног живца од механичке повреде приликом померања очију, иста као и заштита мозга од стране субарахноидне интракранијумске течности. Количина субарахноидне течности у орбитном делу видног живца зависи од притиска у интракранијуму, препреке у оптичком каналу и притиска меких ткива у орбити. При највећој абдукцији, када је видни живац затегнут, субарахноидна течност се потискује из орбите у интракранијумски простор. Ова чињеница је корисна при ехографској процени видног живца и служи диференцијалнодијагностичкој сврси. Осоиниг (*Ossoinig*) и сарадници [2] су осмислили тест који се управо заснива на наведеној чињеници и назвали га

„Тестом од 30 степени” (енгл. “30 degree test”). Тест се састоји у томе да се најпре измери дебљина ретробулбарног дела видног живца у примарном положају, затим се болесник замоли да три минута помера око лево-десно и након следеће три минуте, тј. одмора, поново се мери ретробулбарни део видног живца. Уколико је задебљање остало приближно исто као и пре вежбе, онда је реч о повишеном притиску у интракранијуму јер се субарахноидна течност одмах по „избацивању” вратила у орбиту. Уколико је дебљина видног живца мања после вежбања, највероватније је у питању притисак на видни живац, тј. компресивна оптичка неуропатија. Притисак на видни живац који доводи до повећања течности у субарахноидном простору сада онемогућава њено враћање одмах после обављеног теста.

Ултразвучна дијагностика пружа корисне податке о обољењу видног живца. У пределу *PNO* се могу дијагностиковати едем, ескавација, друзе и колобом [2]. Ехографски се може мерити дебљина ретробулбарног дела видног живца применом два метода: стандардизованог *A-scan* (метод по Осоинигу) [3] и *B-scan* (метод по Шредеру) [4].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да утврди да ли код незапаљењског едема *PNO* долази до задебљања ретробулбарног дела видног живца, да ли је ово евентуално задебљање сразмерно проминенцији папиле и какве је природе, односно како се понаша при тесту од 30 степени. Познавајући клинички ток едема *PNO* код стазе, потражили смо одговор и на питање да ли изражавање степена проминенције *PNO* у диоптријама има смисла.

МЕТОД РАДА

Испитивањем су обухваћени болесници лечени на Институту за неурохирургију и Институту за очне болести Клиничког центра Србије у Београду, а које је прегледао офталмолог. Одабрани су болесници који су испуњавали услове за потпуно постављање дијагнозе, што значи да нису обухваћени болесници који су дошли са налазом офталмолога а да се клиничка слика на очном дну променила. Нису обухваћени ни болесници код којих клиничка слика није била потпуно јасна и код којих офталмолошки налаз није недвосмислено указивао на одређено обољење. Преглед очног дна је обављан директним и индиректним офталмоскопијом.

Ехографско мерење промера ретробулбарног дела видног живца рађено је методом по Шредеру (*Schraeder*) *B*-сликом. Постављана је сонда уз спољашњи кантус, управљена према врху орбите, уз болесников поглед „према сонди”, односно абдукцију. Овако је могуће добити попречни пресек кроз ретробулбарни део видног живца на којем се разликују хиперехогено, кружно тело видног живца и око њега јак хиперехоген одјек на прелазу из дуралног у субарахноидни медијум. Реч је о „унутрашњем дуралном пречнику”, а, према наводу аутора, нормалне вредности за овај пречник су 3,2-4,4 mm [4].

Коришћен је апарат за ултразвучно дијагностиковање (*Oftalskan-Storz*), са *B*-сондом фреквенције од 8 MHz. Код сваког болесника су урађена три мерења, а најадекватнији и најбољи пресек је тумачен. У статистичкој обради података су коришћени дескриптивни статистички методи и Пирсонова (*Pearson*) корелација.

РЕЗУЛТАТИ

Испитивање је обухватило 21 болесника који је у просеку био стар 43 године (најмлађи је имао 20, а најстарији 78 година). Било је 10 жена (47,6%) и 11 мушкараца (52,4%). Код само једног болесника забележена је стаза *PNO* на једном оку, док је код осталих 20 она дијагностикована на оба ока, тако да у даљим испитивањима говоримо о 41 посматраном оку са стазом *PNO*.

Код свих прегледаних очију са стазом *PNO* измерен је задебљање „унутрашњи дурални пречник” ретробулбарног дела видног живца. Најкраћи је био 5,12 mm, а најдужи 6,68 mm. Средња вредност дебљине видног живца била је 5,93 mm, а медијана 5,98 mm. Код свих очију са стазом *PNO* резултат на тесту од 30 степени је био негативан, што значи да није дошло до промене ретробулбарног дела видног живца. Проминенција *PNO* (степен стазе *PNO*), изражена у диоптријама, била је од једне до четири диоптрије. Највећи број очију је имао проминенцију *PNO* од две диоптрије – 13 очију, 3 *D* – девет очију, а 4 *D* – осам очију (Табела 1). Упоредивши степен проминенције *PNO* са степеном задебљања ретробулбарног дела видног живца применом Пирсоновог теста утврђено је да не постоји статистички значајна повезаност између ова два параметра ($R=0,102$; $p>0,05$).

ТАБЕЛА 1. Проминенција папиле видног живца изражена у диоптријама.

TABLE 1. The elevation of optic disc, in diopters.

Стаза <i>PNO</i> Stasis of <i>PNO</i>	Фреквенција Frequency	Процент Percentage	Кумулативни процент Cumulative percentage
1.00	8	19.5%	19.5%
1.50	2	4.9%	24.4%
2.00	13	31.7%	56.1%
2.50	1	2.4%	58.5%
3.00	9	22%	80.5%
4.00	8	19.5%	100%
Укупно Total	41	100%	

ДИСКУСИЈА

То што је код свих наших испитаника с јасном офталмоскопском сликом стазе *PNO* измерен задебљање ретробулбарни део видног живца говори у прилог теорији да је ово задебљање изазвано повећаном количином течности и притиском у субарахноидном простору, што доводи до дистензије овојнице. Ови налази су у потпуности у складу са подацима из литературе и резултатима истраживања Осоинига [5] и Гутхофа (*Guthoff*) [6]. Галета (*Galetta*) и сарадници [7] су при испитивању различитих етиолошких фактора који доводе до повишеног притиска у интракранијуму добили сличне вредности задебљања ретробулбарног дела видног живца. И код наших испитаника су дијагностикована различита патолошка стања која су довела до застојног едема *PNO*, као што су тумори мозга, хидроцефалус, бенигна интракранијумска хипертензија и друго, као и код других аутора [9, 10]. То што се код свих болесника са стазом *PNO* после примене теста од 30 степени није мењао степен задебљања ретробулбарног дела видног живца подржава теорију да је управо повишени притисак у интракранијуму одговоран за настанак застојног едема *PNO*.

Занимљиво је да у нашем истраживању није утврђена корелација између степена проминенције *PNO* и задебљања ретробулбарног дела видног живца. Наиме, неки наши испитаници су имали веома мале застојне едеме *PNO* (1-2 *D*), док је видни живац био веома задебљао, али је код неких испитаника дијагностикована изражена стаза *PNO* (4 *D*), док је видни живац задебљао у мањем степену. Ипак, ни ови налази нису у корелацији, будући да се дешавало и да су проминенција *PNO* и задебљање видног живца директно пропорционални. Разматрајући ове налазе поставља се питање да ли је онда повишени притисак у интракранијуму чисто механички одговоран за настанак застојног едема *PNO* или на настанак проминенције папиле утичу и неки други чиниоци, као што су анатомски, васкуларни или поремећаји у аксоплазматском преносу, чему наши налази више говоре у прилог. На основу приказаних резултата може се посумњати у валидност изражавања проминенције *PNO* у диоптријама. Сматрамо – а наши резултати то и потврђују – да израженост стазе не говори у потпуности о степену промена на нивоу ме-

ђувагиналних простора, те би, према нашем мишљењу, било следственије говорити о малој, средњој и великој стази *PNO*.

ЗАКЉУЧАК

Код повишеног притиска у интракранијуму који се манифестује застојем едема *PNO* долази до повећања дуралног пречника ретробулбарног дела видног живца, односно до његовог задебљања, и оно није резултат притиска на видни живац, већ последица повећане количине цереброспиналне течности, како у мозгу, тако и у субарахноидном простору. Ово задебљање није у корелацији са величином стазе *PNO*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stefanović B, Pištalić D, Krstić S, Stefanović I. Klinička neurooftalmologija. Beograd: Zavod za izdavanje udžbenika; 1997.
2. Calvo-Gonzalez C, Santos-Bueso E, Dias-Valle D, et al. Optic nerve drusen and visual fields defects. Arch Soc Esp Oftalmol 2006; 81:269-75.
3. Ossoinig KC, Cennamo G, Frazier-Burne S. Echographic differential diagnosis of optic nerve lesions. In: Thijssen JM, Verbeek AM, editors. Ultrasonography in Ophthalmology. The Hague, Boston, London: Dr W Junk Publishers; 1981.
4. Ossoinig KC, Kaefring SL, McNutt L, Weinstrock SJ. Echographic measurement of the optic nerve. In: Ultrasound in Medicine. Vol 3A. New York: Plenum Press; 1979. p.1065-6.
5. Schraeder W. Ultraschalldiagnostik des Schnerven [Dissertation]. Hamburg: University of Hamburg; 1979.
6. Ossoinig KC. Diagnostic Ultrasound. In: Lessellen S, van Dalen JTW, editors. Neuroophthalmology. Vol 2. Amsterdam-Oxford-Princeton: Experta Medica; 1982. p.373-88.
7. Guthoff R. Ultrasound in Ophthalmologic Diagnosis. New York: Thieme Medical Publishers, Inc.; 1991.
8. Galetta S, Byrne SF, Smith JL. Echographic correlation of optic nerve sheath size and cerebrospinal fluid pressure. J Clin Neuro-Ophthalmol 1989; 9(2):79-82.
9. Newman WD, Hollman AS, Dutton GN, Carachi R. Measurement of optic nerve sheath diameter by ultrasound: a means of detecting acute raised intracranial pressure in hydrocephalus. Br J Ophthalmol 2002; 86:1109-13.
10. Ashkan AM, Shirin B, Mehrzad M. Sonographic evaluation of optic nerve diameter in children with raised intracranial pressure. J Ultrasound Med 2005; 24:143-7.

THE RELATION BETWEEN THE THICKNESS OF RETROBULBAR PART OF THE OPTIC NERVE, MEASURED BY ULTRASOUND, AND THE DEGREE OF PROMINENCE OF THE OPTIC DISC IN STASIS OF THE OPTIC NERVE

Ivan STEFANOVIĆ¹, Anka STANOJEVIĆ-PAOVIĆ¹, Vaso ANTUNOVIĆ²

¹Institute of Eye Diseases, Clinical Center of Serbia, Belgrade; ²Institute of Neurosurgery, Clinical Center of Serbia, Belgrade

INTRODUCTION The etiology of the noninflamed edema of the optic disc, or the stasis of the same, is related to a large number of various illnesses which result in the increased intracranial pressure. When examining fundus, an edema of the optic disc is found which can be quantitatively expressed in diopters, while retrobulbar part of the optic nerve can be measured by ultrasonography.

OBJECTIVE The objective of our investigation is to explore the relation of the optic disc prominence and the degree of thickness of retrobulbar part of the optic nerve.

METHOD Study included 21 patients with the increased intracranial pressure, treated at the Institute of Neurosurgery, Clinical Center of Serbia, that is, 41 eyes that manifested stasis of the optic nerve. Echographically, by means of Schraeder's method, the thickness of retrobulbar part of the optic nerve was measured and the degree of the optic disc prominence was clinically determined in diopters.

RESULTS The thickened optic nerve was confirmed in all patients. Using Pearson's correlation, the relation between the degree of the optic nerve thickness and the prominence of the same was analyzed, and it was found that there was no significant correlation between these two parameters.

CONCLUSION Instead of conclusion, we shall ask a question: How relevant is dogma that the prominence of the optic disc more than 3D should be considered the optic disc stasis? The authors think that rating of the optic disc prominence in diopters is not justified.

Key words: stasis of the optic disc; noninflammatory edema of the optic disc; echography

Ivan STEFANOVIĆ
Milentija Popovića 70, 11070 Novi Beograd
E-mail: ivanstef@net.yu

РАНИ ПРЕДИКТОРИ РИЗИКА ЗА НАСТАНАК ИЗНЕНАДНЕ СРЧАНЕ СМРТИ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА: РЕЗУЛТАТИ ИСПИТИВАЊА 881 БОЛЕСНИКА

Бранислав МИЛОВАНОВИЋ¹, Мирјана КРОТИН¹, Дејана ВУКОВИЋ²,
Весна БИСЕНИЋ¹, Тијана МИРЈАНИЋ¹, Славица НИКОЛИЋ¹

¹Клиничко-болнички центар „Бежанијска коса“, Београд;

²Институт за социјалну медицину, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Истраживања су показала да су поремећаји реполаризације леве коморе, аутономна дисфункција и поремећај систолне функције леве коморе повезани са настанком изненадне смрти после инфаркта миокарда.

Циљ рада Циљ рада је био да се испита прогностички значај најважнијих предиктора ризика током прве недеље од настанка инфаркта миокарда.

Метод У студију је укључен 881 болесник, који је надгледан од једног месеца до 57 месеци. У току прве недеље после инфаркта урађени су ЕКГ са стандардним и X, Y и Z ортогоналним одводима и векторкардиограм, одређени су QT интервал и касни потенцијали, урађена је краткотрајна спектрална анализа RR варијабилитета, нелинеарна (Poincare plot) анализа и ехокардиографски преглед срца. Анализа преживљавања је рађена применом Коксовог хазардног модела (Cox Proportional Step Wise Hazards Model). У овом моделу анализе укључене су све варијабле које су показале значајну повезаност у униваријантној анализи.

Резултати У униваријантној анализи су следећи параметри мерени првог дана били значајни предиктори смртности: мале вредности односа ниске и високе фреквенције – LF/HF ($p=0,000$), инверзија T у X одводу ($p=0,000$), висок P талас у D2 одводу ($p=0,030$) и смањена систолна функција ($p=0,000$). У мултиваријантној анализи су следећи параметри издвојени као значајни предиктори ризика: инверзија T таласа у X одводу, смањен однос LF/HF, позитивни касни потенцијали и смањена систолна функција леве коморе.

Закључак Параметри који одражавају поремећај систолне функције леве коморе са симпатовагусним дисбалансом и електричном нестабилношћу представљају кључне предикторе ризика током првих неколико дана после инфаркта миокарда.

Кључне речи: фактори ризика; инфаркт миокарда; касни потенцијали; RR варијабилитет

УВОД

Позната је чињеница да поремећај реполаризације и систолне функције после акутног инфаркта миокарда може створити супстрат за настанак вентрикуларних аритмија и изненадну смрт. Постојање овог супстрата се може утврди бележењем касних потенцијала. Многа истраживања су показала да продужење QT интервала одражава поремећај реполаризације и да је статистички повезано са већим ризиком за настанак изненадне срчане смрти и тешких аритмија [1-4]. Највеће ограничење овог параметра за прогнозу исхода инфаркта односи се на методолошке проблеме у мерењу и корекцији фреквенције рада срца [5-9].

Према резултатима многих студија, QT дисперзија, као варијација трајања QT интервала, одражава ненормалност реполаризације, али су резултати који се односе на прогностички значај контроверзни. Методолошки проблем који се односи на мерења јавља се и када их обављају људи и када се користе машине [10, 11].

Анализа морфологије T таласа, посебно петље T таласа, последњих година је ново поље интересовања, нарочито када се има у виду чињеница да су раније студије показале да се T талас и ST сегмент разликују код здравих особа и болесника с обољењима срца [12, 13].

ЦИЉ РАДА

Циљ ове студије је био да се одреди прогностички значај параметара реполаризације леве коморе, посебно морфологије T таласа и дужине QT интервала, код болесника с инфарктом миокарда и да се затим они упореде са стандардним предикторима ризика, као што су краткотрајна спектрална и нелинеарна анализа RR варијабилитета, анализом касних потенцијала и поремећајем систолне функције леве коморе.

МЕТОД РАДА

Испитан је 881 болесник који је консекутивно примљен са дијагнозом акутног инфаркта миокарда у Коронарну јединицу Клиничко-болничког центра „Бежанијска коса“ у Београду од септембра 1998. до октобра 2003. године. Сви болесници су укључени у „Програм за стратификацију ризика и праћење након инфаркта миокарда“, који се изводи у Неурокардиолошкој лабораторији КБЦ „Бежанијска коса“. Време надгледања је у просеку трајало 49,7 месеци (распон од једног месеца до 57 месеци). Мера исхода у студији је био укупни морталитет. Код свих испитаника су урађени ЕКГ са векторкардиографском анализом, ЕКГ са краткотрајном и нелинеарном ана-

лизом *RR* варијабилитета и касних потенцијала и ехокардиографски преглед срца.

ЕКГ са векторкардиографском анализом

Сви болесници су прошли рутинску анализу ЕКГ у првих седам дана и векторкардиографску анализу првог дана уз коришћење комерцијалног софтвера *Cardiax* (Немачка). Анализа је укључивала:

- 12 стандардних одвода: *P*, *PQ* интервал, *QRS* комплекс, *QT* и *QTc* интервал (од првог до седмог дана);
- *X*, *Y* и *Z* ортогоналне одводе: анализу *ST* елевације и *ST* депресије, инверзије *T* таласа и присуство *Q* таласа, анализу морфологије *P* и *Q* таласа (првог дана);
- векторкардиографску анализу: анализу *QRS* и *T* петље, максималног *QRS* и *T* вектора и угла (првог дана).

ЕКГ са краткотрајном анализом *RR* варијабилитета, нелинеарних параметара и касних потенцијала

Сви болесници су прошли рутинску анализу у Коронарној јединици (првог и седмог дана) коришћењем комерцијалног софтвера (*Schiller AT-10*). Протокол испитивања је обухватио:

- анализу ЕКГ: *PQ* интервал, *QRS* комплекс, *QT* и *QTc* интервал, анализа морфологије и трајања *P* и *T* таласа, *P* дисперзије, анализа *QT* дисперзије (ручно мерење разлике између највеће и најмање вредности *QT* интервала у 12 одвода), *P* осовине, *QRS* осовине, *T* осовине (првог и седмог дана);
- анализу касних потенцијала на основу података из 12 стандардних одвода; уколико су бар два параметра од следећих били позитивни, као критеријум за присуство касних потенцијала (фреквенција од 40 до 250 Hz) узети су трајање *QRS* веће од 114 ms, трајање мале амплитуде високе фреквенције (*LAHFD*) веће од 38 ms и средњи квадратни корен последњих 40 ms (*RMS-40 ms*) мањи од 20;
- анализу краткотрајног *RR* варијабилитета: са 512 *RR* интервала коришћењем сигнала типа *Hanning window* пре Фуријерове (*Fourier*) трансформације. Интерпретирани параметри су укључивали:
- *RR* тахограм: просечна вредност, просечна апсолутна девијација, медијана; све вредности су наведене као проценат просечног *RR* интервала;
- *dRR* тахограм: просечне вредности, стандардна девијација, просечна девијација, *PP50* од 50 ms између два откуцаја (број откуцаја са разликом између откуцаја који прелазе 50 ms), откуцаји *dRR* већи од 100 ms (број откуцаја са варијабилношћу која прелази 100 ms);
- дистрибуцију фреквенције: *RR* интервали у односу на просечан *RR* интервал (показано на $x=0$) и процентна девијација;
- спектар фреквенција: интервал врло ниске фреквенције (*VLF*) – 0,016-0,05 Hz, интервал ниске фреквенције (*LF*) – 0,05-0,15 Hz, интервал високе

фреквенције (*HF*) – 0,15-0,35 Hz, процентни показатељи су поређени с апсолутним вредностима;

- нелинеарну анализу (*Poincare space plot*): резултати нелинеарне *Poincare space plot* анализе су подељени према визуелној форми (цигарета, кластер, комета) и према дистрибуцији ових облика у простору (брадикардија, тахикардија и део који се односи на нормалан ритам).

Ехокардиографско испитивање

Код свих испитаника је урађен трансторакасни ехокардиографски преглед срца првих неколико дана по пријему у Коронарну јединицу, уз мерење стандардних дводимензионалних параметара. Испитаници су сврстани у две групе у зависности од вредности ејекционе фракције. Уколико је ејекциона фракција била мања од 40%, сматрало се да постоји порећај систолне функције.

Статистичка анализа

Анализа преживљавања је рађена применом Коксовог хазардног модела (*Cox Proportional Step Wise Hazards Model*). У овом моделу анализе укључене су све варијабле које су показале значајну повезаност у униваријантној анализи. Резултати анализе преживљавања су приказани као релативан ризик с одговарајућим 95-постотним интервалом поверења. Криве преживљавања су конструисане Каплан-Мајеровим методом коришћењем *log-rank* теста. Анализа ROC је коришћена да се одреди оптимална гранична вредност за предвиђање смртног исхода. Сви статистички тестови су тумачени на нивоу значајности нулте хипотезе од 5%. Статистичка анализа је рађена коришћењем софтверског пакета *SPSS 11.5 for Windows*.

РЕЗУЛТАТИ

Од септембра 1998. до октобра 2003. године 881 болесник са потврђеним инфарктом миокарда је консекутивно примљен у Коронарну јединицу и укључен у Програм за стратификацију ризика. Сви испитаници су надгледани до пет година и укључени у истраживачки програм за надзор. Као мера исхода у студији узет је смртни исход. Од ових испитаника 145 (16,5%) је умрло током периода надгледања. Подаци о смртном исходу су добијени телефонском анкетом.

Морфолошка анализа *P* и *T* таласа (електрокардиографија, векторкардиографија)

Висока амплитуда *P* таласа у одводу *D2* (ЕКГ првог дана) била је значајан предиктор у униваријантној анализи ($p=0,030$; Табела 1). Код болесника са високим амплитудама *P* таласа забележен је већи морталитет него код болесника са нормалном морфологијом *P* таласа. Морталитет је код испитаника који су

ТАБЕЛА 1. Значајни рани предиктори mortalитета после инфаркта миокарда у униваријантној и мултиваријантној регресионој анализи Коксовим пропорционалним хазардним моделом.**TABLE 1.** Significant early predictors of mortality in univariate and multivariate Cox proportional hazard regression analysis.

Варијабла Variable		Униваријантни предиктори Univariate predictors			Мултиваријантни предиктори Multivariate predictors		
		Релативни ризик Relative risk	95% CI	p	Релативни ризик Relative risk	95% CI	p
Морфологија P таласа (ЕКГ) P wave morphology (ECG)	Висока амплитуда P таласа (D2) High amplitude of P wave (D2)	1.2	1.020-1.463	0.030	NS	NS	NS
Морфологија T таласа (ЕКГ) – векторкардиографија T wave morphology (ECG) – vectorcardiography	Ниска амплитуда T таласа (V3) Low amplitude of T wave (V3)	1.1	1.070-1.186	0.000	NS	NS	NS
	Инверзија T таласа (X одвод) Inversion of T wave (X lead)	1.5	1.026-2.113	0.036	1.9	1.145-3.006	0.012
Краткотрајна анализа HRV Short time analysis of HRV	Доминација вагуса Domination of vagus	1.1	1.077-1.188	0.000	1.9	1.145-3.006	0.000
Касни потенцијали Late potentials	Позитивни касни потенцијали Positive late potentials	1.8	1.123-2.743	0.014	1.9	1.077-3.371	0.027
Ејекциона фракција Ejection fraction	<40%	2.4	1.614-3.507	0.000	1.8	1.028-3.238	0.040

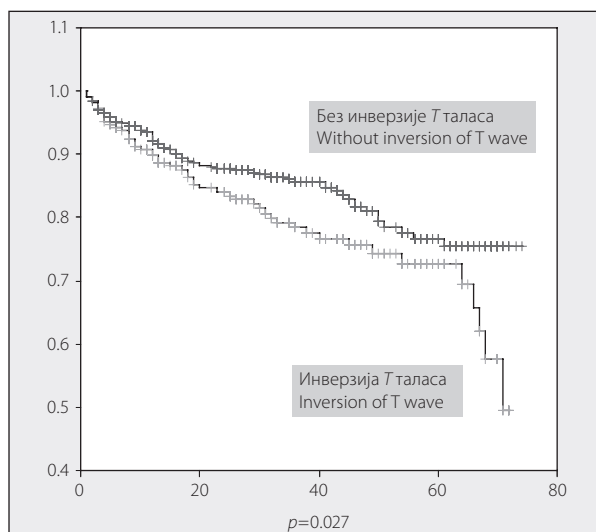
CI – интервал поверења; NS – није статистички значајно

CI – confidence interval; NS – not statistically significant

имали високу амплитуду P таласа у D2 одводу био 6 (25%), а код испитаника код којих ова промена није забележена 126 (16,1%).

Ниска амплитуда T таласа у V3 одводу (ЕКГ првог дана) је у униваријантној анализи била значајан предиктор mortalитета ($p=0,000$; Табела 1). Mortалитет је код испитаника који су имали ниску амплитуду T таласа у V3 одводу био 111 (18,9%), а код испитаника код којих ова промена није забележена 18 (8,6%).

Инверзија T таласа у X ортогоналном одводу је био униваријантни и мултиваријантни предиктор mortalитета ($p=0,036$; $p=0,027$; Табела 1; Графикон 1). У групи испитаника са инверзијом T таласа у X ортогоналном одводу умрло је 50 болесника (22,1%), а у групи испитаника код којих ова промена није забележена умрла су 72 болесника (14,7%).

**ГРАФИКОН 1.** Каплан-Мајерова крива преживљавања у времену (месеци) у односу на постојање инверзије T таласа у X ортогоналном одводу.**GRAPH 1.** Kaplan-Meier curve of survival in time (months) in relation to presence of T wave inversion in X orthogonal lead.

Спектрална и краткотрајна варијабилност откуцаја срца и нелинеарна анализа (Poincare space plot)

Однос LF и HF спектралних компоненти мале и високе фреквенције који кореспондира са симпатовагусним балансом био је значајан униваријантни и мултиваријантни предиктор ризика ($p=0,000$; $p=0,000$; Табела 1). Mortалитет је код испитаника са доминацијом вагуса био 51 (17,9%), доминацијом симпатикуса 66 (15,9%), а код болесника с очуваним симпатовагусним балансом 8 (9,0%).

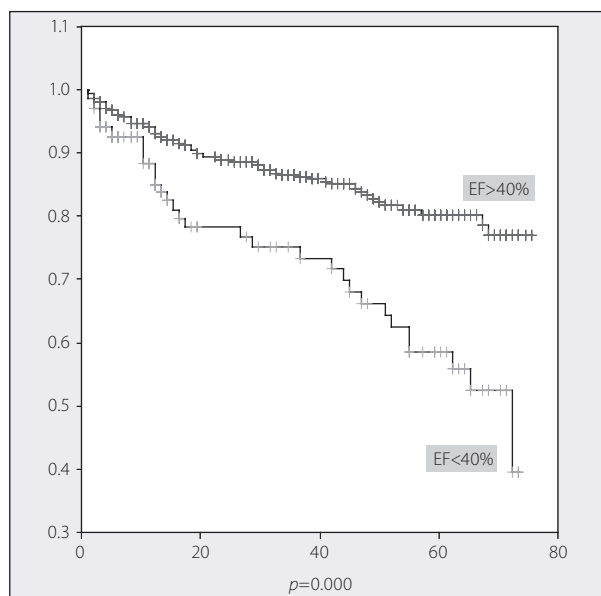
У нелинеарној анализи сви резултати су подељени у зависности од визуелне форме, као што је комета, тачка или кластер, и према дистрибуцији у простору (тахикардија, брадикардија и нормалан део). Није утврђена статистичка значајност ни за једну варијаблу.

Касни потенцијали

Касни потенцијали забележени првог дана по настанку инфаркта су били значајни униваријантни и мултиваријантни предиктори ризика ($p=0,006$; $p=0,027$; Табела 1). У групи испитаника са забележеним касним потенцијалима умрло је 26 болесника (24,3%), а у групи испитаника код којих касни потенцијали нису утврђени 75 (14,8%).

Поремећај систолне функције

Поремећај систолне функције је био значајан униваријантни и мултиваријантни предиктор ризика ($p=0,000$; $p=0,040$; Табела 1; Графикон 2). Mortалитет је у групи болесника с ејекционом фракцијом мањом од 40% био 36 (26,7%), а у групи болесника код којих није утврђена ослабљена систолна функција 92 (13,8%).



ГРАФИКОН 2. Каплан-Мајерова крива преживљавања у времену (месеци) у односу на поремећај систолне функције ($EF < 40\%$).

GRAPH 2. Kaplan-Meier curve of survival in time (months) in relation to disorder of systolic function ($EF < 40\%$).

QT интервал

Да би се оцениле ране промене у реполаризацији после инфаркта миокарда, мерен је QT интервал свакога дана током прве недеље уз примену комерцијалних софтвера *Cardiax* (Немачка) и *AT-10 Schiller*. Статистички значајна повезаност QT и QTc интервала и QT дисперзије с укупним морталитетом није забележена.

ДИСКУСИЈА

У нашем Програму за стратификацију ризика пажњу смо усмерили на анализу реполаризације леве коморе и стандардне предикторе ризика дисфункције аутономног нервног система коришћењем краткотрајног и дуготрајног RR варијабилитета и нелинеарних параметара. Анализа T морфологије, QT интервала и QT дисперзије коришћена је за процену реполаризације леве коморе, а за испитивање деполаризације преткомора анализиран је P талас. Испитивање је урађено у току прве недеље после инфаркта миокарда, у раној фази опоравка, а циљ је био да се одреди прогностички значај параметара реполаризације, посебно морфологије T таласа и QT интервала.

У неколико студија је показано да су параметри који се односе на време и учесталост променљивости фреквенције рада срца снажни униваријантни и мултиваријантни предиктори исхода акутног инфаркта миокарда [16-19]. Према нашим резултатима, мања и већа вредност односа LF и HF мереног првог дана, који кореспондира са повећаном вагусном или симпатичком активношћу после инфаркта миокарда, биле су значајан предиктор морталитета и у мултиваријантној анализи. То значи да су испитаници са поремећеним симпатовагусним балансом имали лошију прогнозу.

Мали је број података о прогностичком значају нелинеарних параметара у предвиђању изненадне срчане смрти. У неким студијама наглашена је велика прогностичка снага нелинеарних параметара у поређењу с ејекционом фракцијом леве коморе и стандардним предикторима ризика [20-24]. Према нашим подацима, коришћењем краткотрајне нелинеарне (*Poincare plot*) анализе променљивости фреквенције рада срца у Коронарној јединици у раној фази (првог и седмог дана) није уочена значајна корелација с укупним морталитетом, али је утврђена статистичка значајност, и то у мултиваријантној анализи смањене ејекционе фракције леве коморе.

Према резултатима више студија, позитивни касни потенцијали одражавају присуство супстрата за вентрикуларне аритмије, али имају малу позитивну предиктивну вредност за прогнозу, нарочито код болесника с инфарктом миокарда [25-28]. У нашем испитивању је мерено присуство касних потенцијала првог дана и седам дана после инфаркта миокарда и добијена је статистички значајна повезаност касних потенцијала забележених првог дана и укупног морталитета.

Продужење QT интервала је било повезано с изненадном срчаном смрти и вентрикуларном фибрилацијом или тешким аритмијама. Промене трајања QT интервала одражавају поремећај реполаризације леве коморе. Према резултатима неких студија, QTc интервал је такође повезан са повећаним морталитетом, али, према новим подацима, има доста проблема у стандардизацији мерења са више формула [34-37]. У нашем испитивању мерењем QT и QTc интервала није забележена статистички значајна предиктивна вредност.

Позната је чињеница да су ненормалности ST сегмента и T таласа као знак поремећаја реполаризације у вези са повећањем срчане смртности. Различити методи анализе реполаризације су развијени, али није било значајнијих проспективних студија које се односе на врсте метода. У нашој студији пажња је усмерена на испитивања првог дана после инфаркта миокарда коришћењем 12 стандардних одвода и X, Y и Z одвода за векторкардиографску анализу. Ради добијања више информација о поремећајима реполаризације, ручно су мерене амплитуде T таласа првог и седмог дана применом 12 стандардних одвода и ортогоналних X, Y и Z одвода првог дана са анализом T таласа и ST сегмента. Поређене су ST-T промене после седам дана у односу на прогностички значај коришћењем 12 одвода за електрокардиографску анализу. Утврђено је да је инверзија T таласа на X ортогоналној оси првог дана у раној фази опоравка био значајан мултиваријантни предиктор морталитета. Ниска амплитуда V таласа у V3 одводу је била униваријантни предиктор. Висока амплитуда P таласа у D2 одводу првог дана од инфаркта миокарда је такође значајан униваријантни предиктор морталитета. Ови налази потврђују наш закључак да су параметри повезани са поремећајем реполаризације и деполаризације преткомора врло значајни предиктори ризика од смрти [10, 12, 13].

После анализе мултиваријантног Коксовог хазардног модела укључивањем комбинације значајних униваријантних предиктора утврдили смо да су са-

мо промене T таласа, односно инверзија у X ортогоналном одводу, смањена ејекциона фракција као параметар систолне дисфункције леве коморе, касни потенцијали и параметри спектралне анализе који кореспондирају са повећаном вагусном или симпатичком активношћу, били мултиваријантни предиктори ризика. Поставља се питање значаја и могућности примене свих предиктора у процени ризика у раној фази после настанка инфаркта миокарда или њихове евентуалне комбинације у смислу добијања моћнијег средства за откривање ризичне групе болесника. Стари познати предиктор ризика као што је поремећај систолне функције леве коморе у сваком случају је врло користан предиктор који се може одређивати у свакој коронарној јединици. Предиктори као што су променљивост фреквенције рада срца и касни потенцијали захтевају нешто бољу дијагностичку опремљеност, али и одређен степен едукације из ове области, како би се резултати адекватно проценили.

Анализа T таласа у ортогоналном X одводу се показала врло значајном и релативно једноставном с обзиром на постојање софтвера који то омогућавају у скоро свим новим електрокардиографским апаратима. Уз ејекциону фракцију леве коморе овај параметар се може препоручити као стандардни и рутински у свакој коронарној јединици, с тим да се остали наведени предиктори ризика могу користити као додатни дијагностички показатељи у зависности од методолошких могућности.

Сензитивност сваког метода је углавном била 20-30%, али ниједан предиктор кардиоваскуларног ризика није идеалан, што указује на потребу комбиновања и формирања групе тестова. Из досад објављених студија такође нема препоруке за идеалну комбинацију предиктора, највероватније због немогућности организовања оваквог истраживања из финансијских разлога. Будући да се у међувремену појавило и много нових метода који се користе у процени ризика од изненадне срчане смрти и тешких аритмија и да су студије о њиховом значају у току, време ће показати који алгоритам је најбољи.

ЗАКЉУЧАК

Према резултатима овог истраживања, код болесника с инфарктом миокарда само су предиктори ризика који одражавају поремећај систолне функције леве коморе и поремећај реполаризације са симпатовагусним дисбалансом и постојањем аритмогеног супстрата имали прогностички значај.

ЛИТЕРАТУРА

1. Molnar J, Zhang F, Weiss J, Ehler FA, Rosenthal JE. Diurnal pattern of QTc interval: how long is prolonged? Possible relation to circadian triggers of cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27(1):76-83.
2. Singh JB, Sleight P, Kados A, Hart G. QT interval dynamics and heart rate variability preceding a case of cardiac arrest. *Heart* 1997; 77(4):375-7.
3. Tavernier R, Jordaens L, Haerynck F, Derycke E, Clement DL.

- Changes in the QT interval and its adaptation to rate, assessed with continuous electrocardiographic recordings in patients with ventricular fibrillation, as compared to normal individuals without arrhythmias. *Eur Heart J* 1997; 18(6):893-5.
4. Homs E, Marti V, Offendo J, et al. Automatic measurement of corrected QT interval in Holter recordings: comparison of its dynamic behavior in patients after myocardial infarction with and without life-threatening arrhythmias. *Am Heart J* 1997; 134(2Pt 1): 181-7.
 5. Malik M. Problems of heart rate correction in assessment of drug-induced QT interval prolongation. *J Cardiovasc Electrophysiology* 2001; 12(4):441-20.
 6. Sagie A, Larson MG, Goldberg RJ, Bengtson JR, Levy D. An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1992; 70:797-801.
 7. Molnar J, Weiss J, Zhang F, Rosenthal JE. Evaluation of five QT correction formulas using a software-assisted method of continuous QT measurement from 24-hour Holter recordings. *J Am Coll Cardiol* 1996; 78(8):920-6.
 8. Malik M. If Dr. Bazett had had a computer... *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19(11):1635-9.
 9. Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, Riccardi R, Grossi S, Richiardi E. Short QT: A new electrocardiographic pattern related to familial sudden death. *J Am Coll Cardiol* 2003; 14(Suppl 6):818-23.
 10. Zabel M, Klingenhoben T, Franz MR, Hohnloser SH. Assessment of QT dispersion for prediction of mortality or arrhythmic events after myocardial infarction: results of a prospective, long-term follow-up study. *Circulation* 1998; 97(25):2543-50.
 11. Pedretti RF, Catalano O, Ballardini L, de Bono DP, Radice E, Tramari R. Prognosis in myocardial infarction survivors with left ventricular dysfunction is predicted by electrocardiographic RR interval but not QT dispersion. *Int J Cardiol* 1999; 68(1):83-93.
 12. Myrtek M, Brugner G, Fichtler A. Diurnal variations of ECG parameters during 23-hour monitoring in cardiac patients with ventricular arrhythmias or ischaemic episodes. *Psychophysiology* 1990; 27(6):620-6.
 13. Zabel M, Acar B, Klingenhoben T, Fraunz MR, Hohnloser SH, Malik M. Analysis of 12-lead T-wave morphology for risk stratification after myocardial infarction. *Circulation* 2000; 102(11):1252-7.
 14. Katz A, Liberty IF, Porath A, Ovsyshcher I, Prystowsky EN. A simple bedside test of 1-minute heart rate variability during deep breathing as a prognostic index after myocardial infarction. *Am Heart J* 1999; 138(1 Pt 1):32-8.
 15. Haapalahti P, Makijarvi M, Montonen J, et al. Effects of cardiovascular autonomic function tests on QT dispersion in the 12-lead electrocardiogram of healthy patients. *J Electrocardiol* 2000; 33(4): 321-7.
 16. Pedretti R, Etro MD, Laporta A, Braga SS, Caru B. Prediction of late arrhythmic events after acute myocardial infarction from combined use of noninvasive prognostic variables and inducibility of sustained monomorphic ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1993; 71(13):1131-41.
 17. Bigger JT, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC. The ability of several short-term measures of RR variability to predict mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88(3):927-34.
 18. Odemuyiwa O, Poloniecki J, Malik M, et al. Temporal influences on the prediction of postinfarction mortality by heart rate variability: a comparison with the left ventricular ejection fraction. *Br Heart J* 1994; 71(6):521-7.
 19. La Rovere MT, Pinna GD, Hohnloser SH, et al. ATRAMI Investigators. Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias: implications for clinical trials. *Circulation* 2001; 103(16):2072.
 20. Lombardi F. Chaos theory, heart rate variability and arrhythmic mortality. *Circulation* 2000; 101:8-10.
 21. Makikallio TH, Hoiber S, Kober L, et al. Fractal analysis of heart rate dynamics as a predictor of mortality in patients with depressed left ventricular function after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999; 83:836-9.
 22. Huikuri HV, Makikallio TH, Peng CK, Goldberger AL, Ulrik H, Mogens M. Fractal correlation properties of RR interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101:47-53.
 23. Voss A, Kurths J, Kleiner HJ, et al. New methods for the detection of high risk patients in cardiology. *Biomed Tech Berlin* 1994; 39(6):134-43.

24. Brouwer J, Veldhuisen DJ, Man JA, et al. Prognostic value of heart rate variability during long term follow up in patients with mild to moderate heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28(11):1183-9.
25. Naccarella F, Lepera G, Rolli A. Arrhythmic risk stratification of post-myocardial infarction patients. *Curr Opin Cardiol* 2000; 15(1):1-6.
26. Garcia Garcia J, Serrano Sanchez JA, del Castillo Arrojo S, et al. Predictors of sudden death in coronary artery disease. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53(3):440-62.
27. Klingenhoben T, Credner S, Gronefeld G, Zabel M, Li Y, Hohnloser SH. Cardiac autonomic tone in risk stratification after myocardial infarction: results of a prospective long-term study of 411 consecutive patients. *Z Kardiol* 1999; 88(6):400-9.
28. Steinbigler P, Haberl R, Bruggemann T, Andresen D, Steinbeck G. Postinfarction risk assessment for sudden cardiac death using late potential analysis of the digital Holter electrocardiogram. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13(12):1227-32.
29. Breithardt G, Borggrefe M, Fetsch T, Bocker D, Makijarvi M, Reinhardt L. Prognosis and risk stratification after myocardial infarction. *Eur Heart J* 1995; 16(Suppl G):10-9.
30. Farrell TG, Odemuyiwa O, Bashir Y, et al. Prognostic value of baroreflex sensitivity testing after acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1992; 67(2):129-37.
31. Odemuyiwa O, Farrell TG, Malik M, et al. Influence of age on the relation between heart rate variability, left ventricular ejection fraction, frequency of ventricular extrasystoles, and sudden death after myocardial infarction. *Br Heart J* 1992; 67(5):387-91.
32. Liu PY, Tsai WC, Lin LJ, et al. Time domain heart rate variability as a predictor of long-term prognosis after acute myocardial infarction. *J Formos Med Assoc* 2003; 102(7):474-9.
33. Dabrowski A, Kramarz E. Fused TU. Complexes as a new electrocardiographic marker of poor prognosis after myocardial infarction. *Pol Arch Med Wewen* 2002; 108(2):731-7.
34. Yi G, Guo XH, Reardon M, et al. Circadian variation of QT interval in patients with sudden cardiac death after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998; 81(8):950-6.
35. Viitasalo M, Karjalainen J, Makijarvi M, Toivonen L. Autonomic modulation of QT intervals in post-myocardial infarction patients with and without ventricular fibrillation. *Am J Cardiol* 1998; 82(2):154-9.
36. Hintze U, Vach W, Burchardt H, Videbaek J, Moller M. DIAMIND Study Group. QT interval dynamics predict mortality in high-risk patients after myocardial infarction. *Scand Cardiovasc J* 2002; 36(5):276-81.
37. Chevalier P, Burri H, Adeleine P, et al. Groupe d'Etude du pronostic de l'infarctus du Myocarde. QT dynamicity and sudden death after myocardial infarction: results of a long-term follow-up study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14(3):227-33.

EARLY RISK PREDICTORS OF SUDDEN CARDIAC DEATH AFTER MYOCARDIAL INFARCTION: RESULTS OF FOLLOW UP OF 881 PATIENTS

Branislav MILOVANOVIĆ¹, Mirjana KROTIN¹, Dejana VUKOVIĆ², Vesna BIŠENIĆ¹, Tijana MIRJANIĆ¹, Slavica NIKOLIĆ¹

¹Clinical Center "Bežanijska kosa", Belgrade; ²Institute of Social Medicine, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade

INTRODUCTION It has been shown that depolarization disorders, autonomic dysfunction, and systolic dysfunction of the left ventricle are associated with sudden cardiac death after myocardial infarction.

OBJECTIVE The objective of study was to examine the prognostic value of the most important predictors in the first week after myocardial infarction.

METHOD Study included 881 patients who were followed up from 1 to 60 months. During the first week after myocardial infarction, following examination were performed: ECG with standard leads and X, Y, Z orthogonal leads, vectorcardiogram, QT interval, late potentials, short-time spectral analysis of RR variability, nonlinear (Poincaré plot) analysis and echocardiogram.

RESULTS In univariate analysis, the following parameters measured on the first day were important predictors of sudden cardiac death: lower LF/HF ratio(<1.5) ($p=0.000$), T wave inversion in X lead ($p=0.000$), high P wave in D2 lead ($p=0.030$), and diminished systolic function ($p=0.000$). In multivariate analysis, the following parameters were significant risk predictors: T wave inversion in X lead, lower LF/HF ratio, positive late potentials and the left ventricle systolic dysfunction.

CONCLUSION The parameters of the left ventricle systolic dysfunction with sympathicovagal imbalance and electric instability are the key risk predictors in the first few days after myocardial infarction.

Key words: risk factors; myocardial infarction; late potentials; RR variability

Branislav MILOVANOVIĆ
Proleterske solidarnosti 9/6, 11070 Novi Beograd
Tel.: 011 121 218
E-mail: branislav_milovanovic@rvkds.net

ЕХОКАРДИОГРАФСКА ПРОЦЕНА РЕСИНХРОНИЗАЦИОНЕ ТЕРАПИЈЕ МИОКАРДА

Милан ПЕТРОВИЋ, Горан МИЛАШИНОВИЋ, Босиљка ВУЈИСИЋ-ТЕШИЋ,
Вера ЈЕЛИЋ, Жарко ЂАЛОВИЋ, Мирјана ЖИВКОВИЋ, Миодраг ОСТОЈИЋ

Институт за кардиоваскуларне болести, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Ресинхронизациона терапија миокарда (CRT) је релативно нов метод у лечењу инсуфицијенције рада срца, нарочито код дилатационе кардиомиопатије (DCM) са блоком леве гране (LBBB).

Циљ рада Циљ рада је био да се процене успех ресинхронизационе терапије миокарда у лечењу тешке инсуфицијенције срца и значај ехокардиографије у оцени резултата таквог лечења.

Метод рада Испитивану групу је чинило 19 болесника (13 мушкараца и шест жена), просечне старости од $58,0 \pm 8,22$ године (распон: 47-65 година), који су лечени ресинхронизационом терапијом због дилатационе кардиомиопатије и тешке инсуфицијенције рада срца (NYHA III-IV) са блоком леве гране и ејекционом фракцијом (EF) мањом од 35%. Болесници су у просеку надгледани 17 месеци (распон: 6,5-30 месеци). Стандардни колор доплер (Color Doppler) ехокардиографски преглед урађен је код свих испитаника пре и неколико пута после CRT. Посматрани су параметри систолне и дијастолне функције леве коморе, митрална инсуфицијенција и притисак у десној комори.

Резултати После CRT утврђено је статистички значајно побољшање ендсистолне димензије леве коморе, минутног волумена, индекса рада срца, индекса ударног волумена, индекса способности контракције миокарда (myocardial performance index) ($p < 0,01$) и ударног волумена ($p < 0,05$). Средња вредност ејекционе фракције леве коморе повећала се за 10%, а фракционираног скраћења леве коморе за 6% код десет болесника (62%). CRT је довео до смањења митралне инсуфицијенције ($p < 0,01$), продужења времена дијастолног пуњења леве коморе ($p < 0,02$) и пада систолног притиска у десној комори ($p < 0,05$). Асинхронија између леве и десне коморе смањена је за 28% (18 ms).

Закључак CRT има важну улогу у побољшању функције леве коморе и корекцији вентрикуларне асинхроније. Ехокардиографија је користан метод у процени резултата лечења хроничне инсуфицијенције рада срца ресинхронизацијом миокарда.

Кључне речи: ехокардиографија; ресинхронизациона терапија; инсуфицијенција рада срца

УВОД

Ресинхронизациона терапија миокарда (CRT) показала се корисном у лечењу умерених и тешких облика инсуфицијенције рада срца, нарочито код дилатационе кардиомиопатије са блоком леве гране. Многе клиничке студије су показале предности CRT у лечењу болесника с овим обољењима које се односе на побољшање симптома, подношење напора, квалитет живота и дугорочну прогнозу, укључујући морталитет и трајање болничког лечења [1-3].

Асинхронија миокарда може бити интервентрикуларна, атриовентрикуларна, односно интравентрикуларна. Интервентрикуларна асинхронија огледа се у кашњењу контракције леве коморе у односу на десну комору, атриовентрикуларна асинхронија има за последицу скраћено трајање пуњења леве коморе у дијастоли, док се интравентрикуларна асинхронија огледа у несинхронизованој контракцији појединих сегмената леве коморе. Тада настаје кружење масе крви унутар коморе од места ране контракције ка месту касне контракције коморе, што доводи до смањења ударног волумена леве коморе и смањења систолне функције леве коморе.

Електрокардиографске промене код ових болесника, нарочито ширина QRS комплекса, не могу са сигурношћу да помогну у одабиру болесника који ће бити лечени ресинхронизационом терапијом, нити да укажу на особе који ће имати добар одговор на CRT [4]. Ехокардиографија се показала корисном у

откривању асинхроније и квантитативној процени тежине асинхроније код тих болесника [5].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се укаже на могућности ехокардиографије у оцени резултата лечења тешке инсуфицијенције рада срца ресинхронизационом методом, односно тзв. *multi-site* стимулацијом миокарда.

МЕТОД РАДА

Индикације за лечење инсуфицијенције рада срца *multi-site* стимулацијом миокарда била су сва четири наведена критеријума: клинички тешка инсуфицијенција рада срца (NYHA класа III и IV) и поред већ преписане оптималне медикаментне терапије, дилатациона кардиомиопатија са сниженим вредностима ејекционе фракције (мање од 35%), проширен QRS комплекс у ЕКГ са блоком леве гране (већи од 130 ms) и асинхронија између леве и десне коморе већа од 50 ms [2].

Степен интервентрикуларне асинхроније између леве и десне коморе одређен је, према CARE-HF студији (Cardiac Resynchronization in Heart Failure Study) [6], разликом између трајања преејекционих времена (PEP) аорте и артерије пулмоналис, постављањем узорка пулсног доплера у излазни трак ле-

ве, односно десне коморе. Код свих ових болесника, ради стимулације леве коморе, постављена је трећа електрода пејсмејкера (енгл. *pace maker*) на слободни зид леве коморе коришћењем трансвенског пута, и то у једну од вена коронарног синуса, најчешће у постеролатералну или латералну вену. Процена подношења напора урађена је применом шестоминутног теста ходања пре и после CRT. Код свих болесника који су лечени применом CRT урађен је стандардни дводимензионални колор доплер (*Color Doppler*) ехокардиографски преглед пре интервенције и неколико пута после уградње CRT. Испитаници су у просеку надгледани 17 месеци (распон: 6,5-30 месеци). Ехокардиографски преглед је урађен помоћу апарата *Siemens Sequioa 256*, мултифреквентном сондом од 2,5 до 4 MHz. Том приликом посматрани су параметри систолне функције леве коморе, дијастолне функције леве коморе, величина митралне инсуфицијенције и притисак у десној комори.

Као параметри систолне функције леве коморе (LV) мерени су: димензије LV у дијастоли (EDD) и систоли (ESD), минутни волумен срца (CO), индекс ударног волумена срца (SI), индекс минутног волумена срца (CI), ејекциона фракција (EF), фракционирано скраћење (FS), промена притиска у левој комори у јединици времена (dp/dt) у mmHg/s и индекс способности контракције миокарда (*myocardial performance index* – MPI), који је израчунат као количник збира времена изоволуметријске релаксације (IVRT) и изоволуметријске контракције (IVCT) подељен дужином трајања ејекционог периода LV (LVET). За процену дијастолне функције леве коморе мерене су брзине пуњења LV током ране и касне дијастоле (E и A талас) и трајање дијастолног пуњења LV (DFT). Процена притиска у десној комори израчуната је индиректно проценом притиска у десној преткомори, преко систолног градијента трикуспидне инсуфицијенције додавањем 10 mm Hg. Процена величине митралне регургитације (MR) вршена је квантитативно: мерењем највеће брзине митралне регургитације (VPMR), површине (*area*) митралне регургитације PISA методом и одређивањем максималне брзине MR (*velocity time integral* – VTI), као и семиквантитативно проценом степена MR на основу колор доплер сигнала на скали од 1+ до 4+.

Статистичка обрада резултата

Резултати су приказани као средње вредности са стандардном девијацијом. За процену статистичке значајности разлике између посматраних параметара пре и после ресинхронизационе терапије коришћен је Студентов *t*-тест са статистичком значајношћу $p < 0,05$.

Болесници

Испитивање је обухватило 19 болесника са клиничком сликом примарне дилатационе кардиомиопатије са тешком инсуфицијенцијом рада срца (NYHA III-IV). Међу испитаницима је било 13 мушкараца и

шест жена, просечне старости од $58,0 \pm 8,22$ година (распон: 47-65 година).

РЕЗУЛТАТИ

У табели 1 су приказани ехокардиографски параметри систолне функције леве коморе код испитиваних болесника пре и после лечења ресинхронизацијом миокарда. У табели 2 приказани су параметри промене митралне инсуфицијенције пре и после CRT. Промене дијастолног пуњења леве коморе и промене максималног притиска у десној комори пре и после CRT приказане су у табели 3.

Добар одговор на CRT, у виду значајног побољшања контрактилности леве коморе (смањење ESD, повећање CO, CI, SI, MPI), показао се код 13 испитаника (68%). Значајно повећање dp/dt LV утврђено је код

ТАБЕЛА 1. Промене систолне функције леве коморе пре и после CRT.
TABLE 1. The changes of the left ventricular systolic function before and after CRT.

Параметар Parameter	Пре CRT Before CRT	После CRT After CRT	<i>p</i>
EDDLV (cm)	7.75±0.93	7.56±1.78	NS
ESDLV (cm)	6.82±1.01	6.27±1.25	0.003
COLV (l/min)	6.12±2.48	7.89±2.57	0.01
CILV (l/min/m ²)	3.35±1.39	3.68±1.27	0.01
SILV (ml/m ²)	42.17±17.26	50.70±13.54	0.005
EFLV (%)	24.95±8.03	34.59±9.04	NS
FSLV (%)	12.77±4.73	17.84±6.03	NS
dp/dt LV	411.28±250.05	543.00±219.38	NS
MPI	1.39±0.48	1.14±0.37	0.006

EDDLV – енддијастолна димензија леве коморе; ESDLV – ендсistolна димензија леве коморе; COLV – минутни волумен леве коморе; CILV – индекс минутног волумена леве коморе; SILV – индекс ударног волумена леве коморе; EFLV – ејекциона фракција леве коморе; FSLV – фракционо скраћење леве коморе; dp/dt LV – промена притиска у јединици времена у левој комори; MPI – индекс способности контракције миокарда; NS – није статистички значајно
EDDLV – end-diastolic left ventricular dimension; ESDLV – end-systolic left ventricular dimension; COLV – cardiac output; CILV – cardiac index; SILV – stroke index; EFLV – ejection fraction; FSLV – fractional shortening; dp/dt LV – rate of the left ventricular changes pressure/time; MPI – myocardial performance index; NS – not significant

ТАБЕЛА 2. Митрална инсуфицијенција пре и после CRT.
TABLE 2. Mitral insufficiency before and after CRT.

Параметар Parameter	Пре CRT Before CRT	После CRT After CRT	<i>p</i>
Степен MR (1+–4+) MR grade (1+–4+)	2.38±0.86	1.84±0.68	0.01
Површина MR (PISA метод) MR area (PISA method)	3.31±1.65	1.97±1.22	0.07
VP MR (m/s)	4.01±0.68	4.2±0.67	NS
VTI MR (m)	1.03±0.44	1.21±0.38	NS

MR – митрална регургитација; VP MR – максимална брзина митралне регургитације; VTI MR – интеграл брзине митралне регургитације; NS – није статистички значајно
MR – mitral regurgitation; VP MR – velocity peak of mitral regurgitation; VTI MR – velocity time integral of mitral regurgitation; NS – not significant

ТАБЕЛА 3. Дијастолна функција леве коморе пре и после CRT.
TABLE 3. The left ventricular diastolic function, before and after CRT.

Параметар Parameter	Пре CRT Before CRT	После CRT After CRT	P
E (m/s)	0.59±0.19	0.63±0.16	NS
DFT (ms)	268.73±117.10	328.47±125.83	0.02
PG RV (mm Hg)	40±12.18	30.7±10.17	0.05

E – E талас у фази пуњења леве коморе; DFT – трајање дијастолног пуњења леве коморе; PGRV – максимални систолни притисак у десној комори; NS – није статистички значајно

E – E wave diastolic filling of LV; DFT – duration filling time of LV; PGRV – peak gradient right ventricle; NS – not significant

11 испитаника (58%). Побољшање систолне функције леве коморе у виду повећања средњих вредности FS забележено је код 15 болесника (78%), а повећање EF утврђено је код 13 болесника (68%). Средња вредност EF LV повећала се за 10%, а FS LV за 5% после CRT у односу на вредности пре њене примене.

Смањење дијастолне димензије LV (EDD) забележено је само код седам испитаника (37%). Побољшање дијастолне функције леве коморе огледа се у повећању максималне брзине пуњења LV у фази брзог пуњења LV (E талас), дужем трајању укупног дијастолног пуњења LV (DFT) код 10 болесника (52%) и продужењу децелерационог времена дијастолног пуњења LV код осам болесника (42%). Сви ови параметри указују на смањење степена атриовентрикуларне асинхроније између леве коморе и леве преткоморе после примене CRT.

Смањење притиска у десној комори забележено је код четири болесника (21%), као и смањење митралне инсуфицијенције после CRT. Применом ресинхронизационе терапије постигнуто је смањење асинхроније (IVMD) између леве и десне коморе за 21 ms, односно за 35% (са 59,69±33,73 ms на 38,84±27,85 ms). Пређена дужина пута за шест минута хода по равном повећана је за 37%, са 245 метара пре CRT на 389 метара после multi-site стимулације ($p<0,05$).

Два болесника су током извођења студије умрли (један после седам, други после десет месеци) од конгестивне инсуфицијенције рада срца.

ДИСКУСИЈА

На основу приказаних ехокардиографских резултата примена CRT код болесника са дилатационом кардиомиопатијом, блоком леве гране и тешком инсуфицијенцијом рада срца довела је до побољшања вентрикуларне функције и смањења асинхроније миокарда. Сматрамо да је изостанак статистичке значајности у квантификацији повећања вредности EF и FS последица малог броја испитаника, тим пре што је повећање FS забележено код 78% болесника после multi-site стимулације миокарда. Продужено трајање дијастолног пуњења LV допринело је побољшању EFLV. Скраћење интервентрикуларног механичког кашњења допринело је смањењу интервентрикуларне асинхроније и бољој координацији у контракцији леве и десне коморе. Мали број испитаника такође може бити објашњење за изостанак статистичке зна-

чајности у смањењу асинергије (IVMD) између леве и десне коморе, која се смањила за 21 ms (35%).

Наши резултати су слични резултатима других студија. У студији MIRACLE [7] код 20-30% болесника није било побољшања у симптоматологији болести и ти болесници су означени као „нориспондери“ (енгл. *non-responder*). Сличан проценат нориспондера приказан је и у другим студијама [8]. Блекер (Bleeker) и сарадници [4] су утврдили да 30-40% болесника са инсуфицијенцијом рада срца и продуженим трајањем QRS (дужим од 120 ms) не показује знаке интравентрикуларне асинхроније леве коморе, која је дијагностикована пулсним ткивним доплером (PW TDI), што може бити разлог за изостанак позитивног одговора на примену CRT. Исти аутори су навели и тешкоће у дефинисању нориспондера: неки болесници који не показују побољшање током примене CRT не показују ни погоршање стања после њене примене. Можда би они без CRT показали даље погоршање у еволуцији болести, те се с тог аспекта могу сматрати скривеним (енгл. *considered*) респондерима. Из техничких разлога, ми у нашој студији нисмо били у могућности да применимо PW TDI у процени интравентрикуларне асинхроније леве коморе.

Осим поменутих фактора, постоје и други фактори који утичу на крајњи одговор у CRT. То су оптимално позиционирање електроде на зиду леве коморе, адекватно програмирање пејсмејкера (атриовентрикуларног и интервентрикуларног), као и природа основне болести која је довела до настанка инсуфицијенције рада срца. Ресинхронизациона терапија миокарда је у основи скуп метод, технички сложен и захтева доста времена у надгледању болесника. Неке студије су показале да се цена CRT метода исплати већ у првој години после његове примене кроз смањен број болничких лечења болесника с поменутих обољењима [9, 10].

ЗАКЉУЧАК

Ехокардиографија је користан метод у оцени резултата примене ресинхронизационе терапије миокарда у лечењу инсуфицијенције рада срца. CRT доприноси значајном побољшању вентрикуларне функције и смањењу асинхроније миокарда. Ехокардиографија такође има важну улогу у дефинисању асинхроније, која је кључ за одабир болесника који ће бити лечени multi-site стимулацијом миокарда и разликовање потенцијалних респондера од нориспондера.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. N Engl J Med 2001; 344:873-80.
2. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. N Engl J Med 2002; 346:1845-53.
3. Gras D, Leclercq C, Tang AS et al. Cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure – the multicenter clinical study. Eur J Heart Fail 2002; 4:311-20.

4. Bleeker GB, Schalij MJ, Molhoek SG, et al. Relation between QRS duration and left ventricular dyssynchrony in patients with end-stage heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 5:544-9.
5. Yu CM, Bax JJ, Monaghan M, Nihoyanopoulos P. Echocardiographic evaluation of cardiac dyssynchrony for predicting a favourable response to cardiac resynchronization therapy. *Heart* 2004; 90(Suppl VI):vi17-vi22.
6. Claland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The CARE-HF study (Cardiac Resynchronization in Heart Failure Study): rationale, design and end-points. *Eur J Heart Fail* 2001; 3:481-9.
7. MIRACLE Study Group. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation* 2003; 107:1985.
8. Bax JJ, Marwick TH, Molhoek SG, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts benefit of cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure before pacemaker implantation. *Am J Cardiol* 2003; 92:1238-40.
9. Molhoek SG, Bax JJ, van Erven L, et al. Effectiveness of resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure. *Am J Cardiol* 2002; 90:379-83.
10. Gras D, Banz K. Development and validation of a new decision – analytic model designed to evaluate the cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2003; 24(Suppl 2):5.

ECHOCARDIOGRAPHIC EVALUATION OF CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY

Milan PETROVIĆ, Goran MILAŠINOVIĆ, Bosiljka VUJISIĆ-TEŠIĆ, Vera JELIĆ,
Žarko ČALOVIĆ, Mirjana ŽIVKOVIĆ, Miodrag OSTOJIĆ

Institute of Cardiovascular Diseases, Clinical Center of Serbia, Belgrade

INTRODUCTION Cardiac resynchronization therapy (CRT) is relatively new tool in treatment of chronic heart failure (HF), especially in dilated cardiomyopathy (DCM) with the left bundle branch block (LBBB).

OBJECTIVE The objective of our study was to assess the success of CRT in treatment of severe HF and the role of echocardiography in the evaluation of results of such therapy.

METHOD The group consisted of 19 patients, 13 males and 6 females, mean age 58.0 ± 8.22 years (47-65 years) with CRT applied for DCM, severe HF (NYHA III-IV), LBBB and ejection fraction (EF) $< 35\%$. The mean follow up was 17 months (6.5-30). Standard color Doppler echocardiography examination was performed in all patients before and after CRT. The parameters of systolic and diastolic left ventricular function, mitral insufficiency and the right ventricular pressure were evaluated.

RESULTS Following the CRT, statistically significant improvement of the end-systolic LV dimension, cardiac output, cardiac index, myocardial performance index ($p < 0.01$) and stroke index ($p < 0.05$) was recorded. The mean value of EFLV was increased

by 10% and LV fractional shortening improved by 6% in 10/16 (62%) patients. CRT resulted in decreased MR ($p < 0.01$), prolonged LV diastolic filling time ($p < 0.02$) and reduced RV pressure ($p < 0.05$). Interventricular mechanical delay was shortened by 28% (18 msec)

CONCLUSION CRT has an important role in improvement of LV function and correction of ventricular asynchrony. The echocardiography is a useful tool for evaluation of HF treatment with CRT.

Key words: echocardiography; cardiac resynchronization therapy; heart failure

Milan PETROVIĆ
Institut za kardiovaskularne bolesti
Klinički centar Srbije
Dr Koste Todorovića 8, 11000 Beograd
Tel.: 011 361 3653
E-mail: drmilanpet@ptt.yu

ЛЕПТИН И ИНХИБИН В КАО ПРЕДИКТОРИ ОПОРАВКА РЕПРОДУКТИВНЕ ФУНКЦИЈЕ КОД БОЛЕСНИЦА С АНОРЕКСИЈОМ НЕРВОЗОМ ТОКОМ НОРМАЛИЗАЦИЈЕ ТЕЛЕСНЕ МАСЕ

Александар ЂЕТКОВИЋ¹, Марина ЂУРОВИЋ², Наташа МИЛИЋ³

¹Институт за гинекологију и акушерство, Клинички центар Србије, Београд;

²Институт за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клинички центар Србије, Београд;

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

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Анорексија нервоза је поремећај исхране удружен са многим психолошким, социјалним и физиолошким ненормалностима које се јавља код 0,5-2% женске популације.

Циљ рада У овој студији пресека анализирано је лечење лептина, као показатеља енергетске равнотеже и телесног састава, и инхибина В, као показатеља гонадне активности, како би се предвидео опоравак репродуктивне функције код болесница с анорексијом нервозом у току нормализације телесне масе.

Метод рада Студијом је обухваћено 20 болесница с анорексијом нервозом мале телесне масе (индекс телесне масе – BMI: $14,3 \pm 0,3 \text{ kg/m}^2$), 22 делимично опорављене болеснице с анорексијом нервозом (BMI $17,4 \pm 0,1 \text{ kg/m}^2$) и 29 болесница с анорексијом нервозом код којих се телесна маса нормализовала, од којих код 16 није успостављен менструациони циклус (BMI $19,5 \pm 0,1 \text{ kg/m}^2$), а 13 су имале најмање шест менструационих циклуса у току године (BMI $19,3 \pm 1,0 \text{ kg/m}^2$). Контролну групу је чинило 19 испитаница с регуларним менструационим циклусима (BMI $19,8 \pm 0,4 \text{ kg/m}^2$).

Резултати Код болесница с анорексијом нервозом током нормализације телесне масе утврђена је значајна корелација између вредности лептина и инхибина В ($\varsigma=0,446$; $p=0,000$), лептина и делта лутеинизирајућег хормона (LH) ($\varsigma=0,611$; $p<0,001$) и инхибина В и делта лутеинизирајућег хормона ($\varsigma=0,574$; $p<0,001$). Лептин ($p=0,0039$), инхибин В ($p=0,0173$), лутеинизирајући хормон ($p=0,0323$) и делта лутеинизирајући хормон ($p=0,0087$) су значајни предиктори опоравка репродуктивне функције код болесница с анорексијом нервозом у току нормализације телесне масе. Међу поменутих предикторима лептин ($p=0,0057$) је најзначајнији.

Закључак Лептин је најзначајнији предиктор опоравка репродуктивне функције код болесница с анорексијом нервозом у току нормализације телесне масе. Сnižене вредности лептина могле би бити одговорне за многе неуроендокрине ненормалности код ових болесница. Сматрамо да су неопходне додатне студије засноване на примени лептина, како би се у потпуности разјаснила његова физиолошка и потенцијално терапијска улога у анорексији нервози.

Кључне речи: анорексија нервоза; инхибин В; лептин; телесна маса; репродукција

УВОД

Анорексија нервоза је синдром који први пут у медицинској литератури помињу скоро истовремено сер Вилијем Гал у Енглеској и Ернест Чарлс Лесг у Француској 1870. године [1]. Њихов опис основних манифестација поремећаја, које обухватају изражен губитак телесне масе, аменореју, психолошке поремећаје и повећану физичку активност, са незнатним је модификацијама заступљен и у савременим дијагностичким критеријумима овога синдрома који су наведени у DSM-IV.

Болеснице с анорексијом нервозом у постменархи су аменоричне [2], а поремећај менструације почиње и пре значајнијег губитка телесне масе и често остаје и поред њене нормализације [3]. Овај феномен би се могао објаснити неадекватним учешћем масног ткива у укупном телесном саставу, смањеним уносом масти у исхрани, повећаном физичком активношћу или депресијом [4]. У анорексији нервози аменореја је најчешће хипоталамусног порекла, односно она је резултат смањене пулзатилности гонадотропин-ослобађајућег хормона (GnRH), што за последицу има хипогонадотропни хипогонадизам и ниске или немерљиве нивое естрадиола у серуму [5]. Анорексија се најчешће развија током адолесцен-

ције и ретко се манифестује пре почетка пубертета. Психолошке реакције на промене у телесној грађи, однос према ауторитетима, као и нови животни изазови могу имати значајну улогу у развоју овога поремећаја [4]. Учесталост овог синдрома у женској популацији је 0,5-2%.

Инхибини су гликопротеински хормони које луче фоликули јајника, а имају значајну улогу у негативној регулацији лучења фоликуло-стимулирајућег хормона (FSH) [6]. Вредности инхибина В током фоликулске фазе менструационог циклуса одражавају секреторну активност кохорте растућих фоликула. Лучење инхибина А у касној фоликулској фази менструационог циклуса одраз је активности доминантног фоликула [7].

Лептин је најпре означен као анорексигени хормон који лучи масно ткиво, а који смањује унос хране и повећава енергетску потрошњу у организму. Данас је познато да лептин има утицаја и на имунски систем, репродукцију, хематопоезу, ангиогенезу и формирање костију [8]. Лептин испољава утицај на репродуктивну осовину на неколико нивоа, делујући стимулативно на хипоталамус и хипофизу, односно инхибиторно на нивоу гонада. Стања у којима је нутритивни статус неадекватан, као што су поремећаји исхране, удружена су са смањеним вредностима лептина.

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се утврди корелација између лептина, као показатеља нутритивног статуса, и инхибина *B*, показатеља ране активности јајника, ради процене њиховог значаја у опоравку репродуктивне функције код болесница с анорексијом нервозом током нормализације телесне масе.

МЕТОД РАДА

Овом студијом пресека обухваћена је 71 болесница с анорексијом нервозом која је лечена у Институту за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма Клиничког центра Србије у Београду од 2000. до 2002. године. Све испитанице су испуњавале дијагностичке критеријуме (*DSM-IV*) које је 1994. године навео Габард, а то су: а) одбијање одржавања телесне масе изнад минималне нормалне за узраст и висину; б) интензиван страх од гојазности или добијања на телесној маси упркос мршавости; в) поремећај у препознавању сопствене телесне масе, непримерен утицај телесне масе или облика тела на самовредновање или негирање озбиљности мале телесне масе; г) изостанак три узастопна менструациона циклуса.

Болеснице су сврстане у три групе. Прву групу је чинило 20 болесница с анорексијом нервозом мале телесне масе, које су биле узраста од $19,1 \pm 0,8$ година и имале индекс телесне масе (*BMI*) од $14,3 \pm 0,3 \text{ kg/m}^2$. Другу групу су чиниле 22 болеснице с анорексијом нервозом и делимично нормализованом телесном масом, које су биле старости од $21,5 \pm 0,9$ година и имале *BMI* од $17,4 \pm 0,1 \text{ kg/m}^2$. Трећу групу је чинило 29 болесница с анорексијом нервозом које су нормализовале телесну масу, од којих 16 није имало менструацију, биле су старости од $22,4 \pm 0,8$ година и имале *BMI* од $19,5 \pm 0,1 \text{ kg/m}^2$, док је 13 имало најмање шест менструационих циклуса у току године, биле старости од $21,5 \pm 0,7$ година и имале *BMI* од $19,3 \pm 1,0 \text{ kg/m}^2$. Контролну групу је чинило 19 еуменореичних испитаница, старости од $25,0 \pm 0,7$ година и *BMI* од $19,8 \pm 0,5 \text{ kg/m}^2$, које су испуњавале следеће критеријуме: 1) регуларни менструациони циклуси на 25-35 дана; 2) нормалан *BMI* ($18\text{--}24 \text{ kg/m}^2$); 3) престанак примене хормонских препарата у последња три месеца; 4) изостанак репродуктивних ендокринолошких проблема или инфертилитета; 5) стандардан, мешовит тип исхране; 6) небављење интензивном физичком активношћу.

Извођење студије је одобрио етички комитет болнице, а све болеснице које су учествовале у студији дале су свој пристанак.

Испитивање је спроведено између девет и 11 часова пре подне, а за извођење хормонских анализа коришћена је венска крв. Код свих испитаница рађен је *LhRH* тест, како би се проценила функционалност осовине хипоталамус–хипофиза, те предвидела могућност опоравка болесница с анорексијом нервозом. Вредности делта лутеинизирајућег хормона (*LH*) израчунате су одузимањем од максималне вредности *LH* после *LhRH* теста основне вредности *LH*. *BMI* је изражен као количник телесне масе (*kg*) и вредности квадрата телесне висине (m^2).

Код аменореичних болесница с анорексијом нервозом урађен је *LhRH* тест. За основу су узети узорци крви за естрадиол (*E2*), *FSH*, *LH*, инхибин *B* и лептин. После примене *LhRH* у 20. и 60. минуту узимани су узорци крви за одређивање *FSH* и *LH*. Код опорављених болесница с анорексијом нервозом које су имале регуларне менструационе циклусе трећег дана циклуса рађен је *LhRH* тест уз све горенаведене анализе. Код испитаница контролне групе трећег дана циклуса рађен је *LhRH* тест с одређивањем вредности *FSH* и *LH* у 20. и 60. минуту, а за основу су узети узорци крви за *E2*, *FSH*, *LH*, инхибин *B* и лептин. Узорци плазме за инхибин *B* и лептин чувани су на температури од -80°C до тренутка када су рађене анализе.

Статистичка анализа

Статистичка анализа је рађена коришћењем статистичког софтвера *SPSS 10.0* за *Windows*. Резултати дескриптивне статистике су представљени као средња вредност са стандардном грешком (*SE*) за *BMI*, лептин и *FSH*, односно као средња вредност са интeрквартилним опсегом за инхибин *B*, *LH*, делта *LH* и естрадиол. Разлике у вредностима *BMI*, лептина и *FSH* између група испитаница поређене су параметријским тестом *One Way ANOVA* (*LSD* пост хок тест за мултипла поређења) због тога што су ове анализе имале нормалну дистрибуцију. Дистрибуција за инхибин *B*, *LH*, делта *LH* и естрадиол није била нормална, због чега су коришћени непараметријски Краскал-Волисов тест *ANOVA* и Ман-Витнијев тест ради поређења ових података. С обзиром на то да је било 12 узастопних статистичких анализа, изабран је ниво значајности од $0,05/12 = 0,004$ (алфа подешавање према модификованој Бонферонијевој процедури). Поређење различитих параметара између болесница и испитаница контролне групе решено је применом Пирсонове корелације (за податке са нормалном дистрибуцијом – *BMI*, лептин и *FSH*) или Спирмановог коефицијента корелације (за инхибин *B*, *LH*, делта *LH* и естрадиол). За идентификацију предиктора опоравка репродуктивне функције код болесница с анорексијом нервозом коришћена је униваријантна и мултиваријантна логистичка регресиона анализа.

РЕЗУЛТАТИ

Поређење основног ендокринолошког профила између болесница с анорексијом нервозом у току нормализације телесне масе и испитаница из контролне групе приказано је у табели 1. Код болесница с анорексијом нервозом мале телесне масе *BMI* је био $14,3 \pm 0,2 \text{ kg/m}^2$, вредности лептина су биле $1,0 \pm 0,2 \text{ ng/ml}$, инхибина *B* $0,0$ (0) pg/ml , *LH* $1,0$ (0) IU/l , делта *LH* $0,0$ ($3,4$) IU/l , естрадиола $0,05$ (0) pg/ml и *FSH* $3,8 \pm 0,8 \text{ IU/l}$. Вредности ових параметара су биле значајно ниже ($p < 0,01$) него код болесница с анорексијом нервозом из осталих група и испитаница контролне групе. Код болесница с анорексијом нер-

ТАБЕЛА 1. Вредности основног ендокринолошког профила код болесница с анорексијом нервозом у току нормализације телесне масе и испитаница контролне групе.**TABLE 1.** Basic endocrine profile in patients with anorexia nervosa during weight gain compared with normal women.

Параметар Parameter	Група 1 Group 1	Група 2 Group 2	Група 3 Group 3	Контролна група Control group
Индекс телесне масе (kg/m^2) Body Mass Index (kg/m^2)	14.3±0.2	17.4±0.1	19.4±9.4	19.8±0.5
Лептин (ng/l) Leptin (ng/l)	1.0±0.2	3.9±0.5	7.1±1.1	8.1±0.9
Инхибин В (pg/ml) Inhibin B (pg/ml)	0.0 (0)	13.4 (21.0)	20.9 (16.43)	30.0 (54.0)
LH (IU/l)	1.0 (0)	1.0 (1.1)	1.3 (2.4)	3.1 (2.1)
Δ LH (IU/l)	0.0 (3.4)	11.6 (14.1)	18.1 (15.1)	9.2 (8.7)
FSH (IU/l)	3.8±0.8	6.3±0.6	5.3±0.6	5.0±0.8
Естрадиол (pg/ml) Estradiol (pg/ml)	0.05 (0)	0.06 (0.1)	0.12 (0.15)	0.1 (0.06)

Група 1 – болеснице с анорексијом нервозом мале телесне масе; Група 2 – болеснице с анорексијом нервозом код којих се телесна маса делимично нормализовала; Група 3 – болеснице с анорексијом нервозом код којих се телесна маса у потпуности нормализовала
 Group 1 – patients with low weight anorexia nervosa; Group 2 – patients with anorexia nervosa with partially regained weight; Group 3 – patients with anorexia nervosa who completely regained weight

возом код којих се телесна маса делимично нормализовала BMI је био $17,4 \pm 0,1 \text{ kg/m}^2$, вредности лептина су биле $3,9 \pm 0,5 \text{ ng/ml}$, вредности инхибина В $13,4 (21,0) \text{ pg/ml}$, LH $1,0 (1,1) \text{ IU/l}$, делта LH $11,6 (14,1) \text{ IU/l}$, естрадиола $0,06 (0,1) \text{ pg/ml}$ и FSH $6,3 \pm 0,6 \text{ IU/l}$. Вредности ових параметара су биле значајно ниже него код болесница с анорексијом нервозом код којих се телесна маса потпуно нормализовала ($p < 0,01$) и испитаница контролне групе ($p < 0,01$). Код болесница с анорексијом нервозом код којих се телесна маса потпуно нормализовала са менструационим циклусом или без њега BMI је био $19,4 \pm 9,4 \text{ kg/m}^2$, вредности лептина су биле $7,1 \pm 1,1 \text{ ng/ml}$, вредности инхибина В $20,9 (16,43) \text{ pg/ml}$, LH $1,3 (2,4) \text{ IU/l}$, делта LH $18,1 (15,1) \text{ IU/l}$, естрадиола $0,12 (0,15) \text{ pg/ml}$ и FSH $5,3 \pm 0,6 \text{ IU/l}$. Основне вредности лептина, инхибина В и LH нису се значајно разликовале ($p > 0,05$) у односу на контролну групу, али је вредност делта LH била значајно виша ($p < 0,01$) него код испитаница контролне групе. Код испитаница контролне групе BMI је био $19,8 \pm 0,5 \text{ kg/m}^2$, вредности лептина су биле $8,1 \pm 0,9 \text{ ng/ml}$, вредности инхибина В $30 (54,0) \text{ pg/ml}$, LH $3,1 (2,1) \text{ IU/l}$, делта LH $9,2 (8,7) \text{ IU/l}$, естрадиола $0,1 (0,06) \text{ pg/ml}$ и FSH $5,0 \pm 0,8 \text{ IU/l}$.

Код болесница с анорексијом нервозом у току нормализације телесне масе забележена је значајна корелација између вредности лептина и инхибина В

($\varsigma = 0,338$; $p < 0,05$) (Графикон 1a), лептина и делта LH ($\varsigma = 0,611$; $p < 0,01$) (Графикон 1b) и инхибина В и делта LH ($\varsigma = 0,574$; $p < 0,001$) (Графикон 1c).

Униваријантна логистичка регресиона анализа је показала да су лептин ($p = 0,0039$), инхибин В ($p = 0,0173$), LH ($p = 0,0323$) и делта LH ($p = 0,0087$) значајни предиктори опоравка репродуктивне функције код болесница с анорексијом нервозом у току нормализације телесне масе (Табела 2). Резултати мултиваријантне логистичке регресионе анализе су показали да је међу поменутиим предикторима лептин ($p = 0,0057$) најзначајнији (Табела 2).

ДИСКУСИЈА

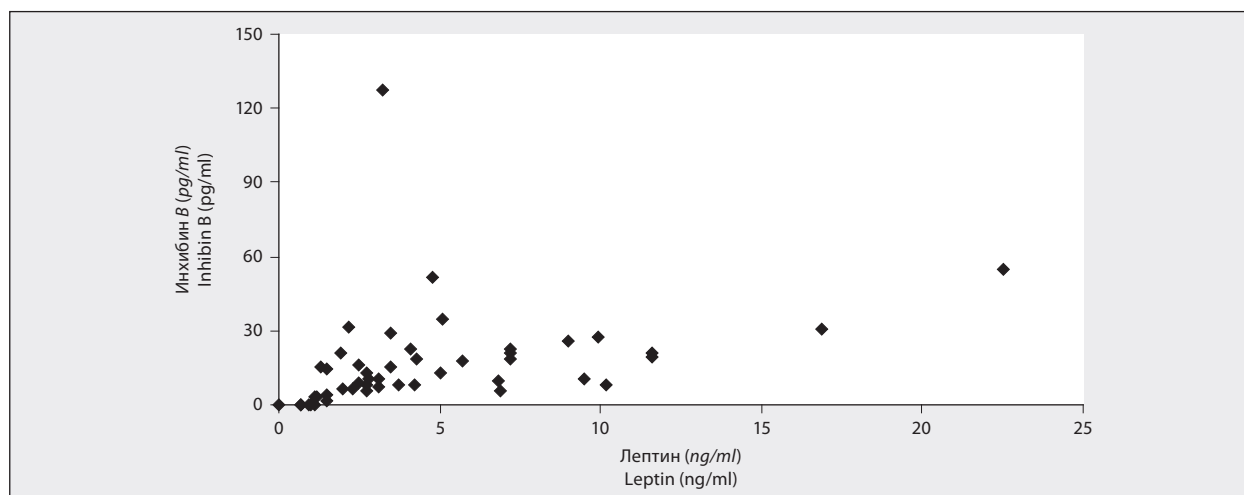
У нашем истраживању је испитана веза између нутритивног статуса болесница с анорексијом нервозом током нормализације телесне масе и хормонске активности јајника као могућих предиктора опоравка репродуктивне функције. У овој студији пресека установљено је да је код болесница с анорексијом нервозом у току нормализације телесне масе, судећи на основу вредности инхибина В, заступљен одређени ниво хормонске активности јајника. Ова активност је била изузетно слаба код болесница с анорексијом и малом телесном масом, код којих су вред-

ТАБЕЛА 2. Предиктори опоравка репродуктивне функције код болесница с анорексијом нервозом у току нормализације телесне масе.**TABLE 2.** Predictors of reproductive recovery in patients with anorexia nervosa during weight gain.

Параметар Parameter	Униваријантна логистичка регресија Univariate logistic regression			Мултиваријантна логистичка регресија Multivariate logistic regression		
Променљиве Variable	<i>p</i>	RR	95% CI	<i>p</i>	RR	95% CI
Лептин Leptin	0.0039	1.45	1.13-1.86	0.0057	1.49	1.12-1.97
Инхибин В Inhibin B	0.0173	1.04	1.01-1.07			
LH	0.0323	1.46	1.03-2.06			
Δ LH	0.0087	1.04	1.01-1.08			

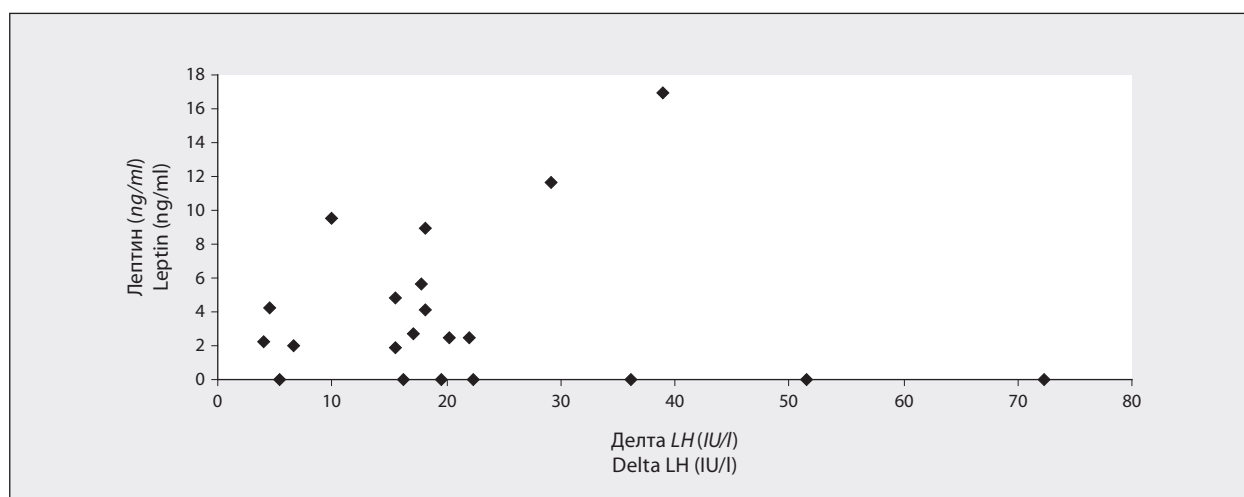
RR – релативни ризик; CI – интервал поверења

RR – relative risk; CI – confidence interval



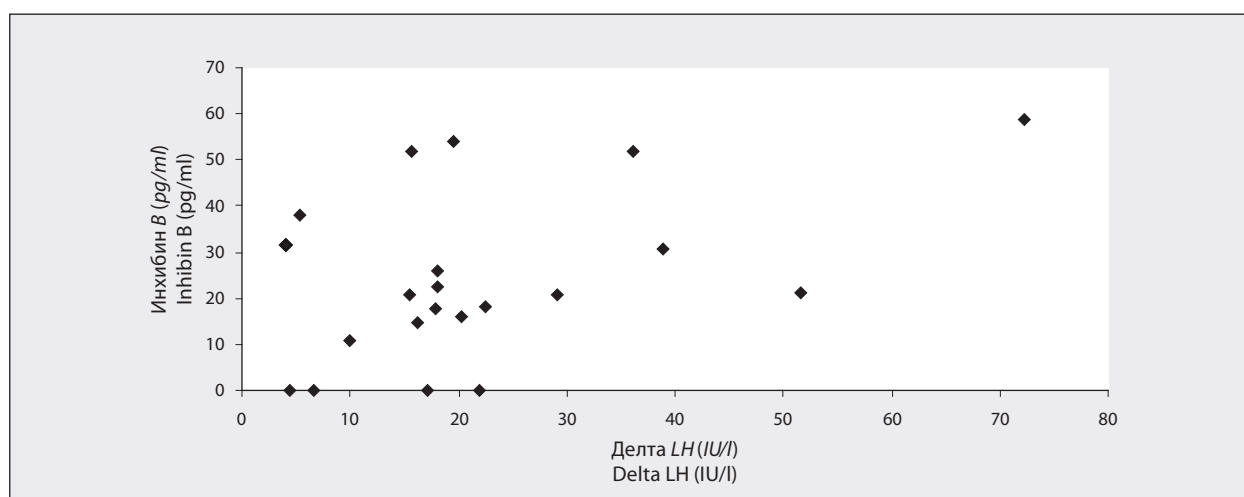
ГРАФИКОН 1а. Корелација између лептина и инхибина В ($\zeta=0,446$; $p=0,000$) код болесница с анорексијом нервозом током нормализације телесне масе.

GRAPH 1a. Correlation between leptin and inhibin B ($\zeta=0.446$; $p=0.000$) in patients with anorexia nervosa during weight gain.



ГРАФИКОН 1б. Корелација између лептина и делта LH ($\zeta=0,611$; $p<0,001$) код болесница с анорексијом нервозом током нормализације телесне масе.

GRAPH 1b. Correlation between leptin and delta LH ($\zeta=0.611$; $p<0.001$) in patients with anorexia nervosa during weight gain.



ГРАФИКОН 1с. Корелација између инхибина В и делта LH ($\zeta=0,574$; $p<0,001$) код болесница с анорексијом нервозом током нормализације телесне масе.

GRAPH 1c. Correlation between inhibin B and delta LH ($\zeta=0.574$; $p<0.001$) in patients with anorexia nervosa during weight gain.

ности инхибина *B* биле практично немерљиве. Током нормализације телесне тежине дошло је до повећања вредности инхибина *B*, те су његове просечне вредности код делимично опорављених болесница с анорексијом биле $13,4 \text{ pg/ml}$. Код болесница с анорексијом код којих се телесна маса потпуно нормализовала просечне вредности инхибина *B* су биле $20,9 \text{ pg/ml}$ и нису се значајно разликовале од вредности код испитаница контролне групе.

Инхибин *B* се показао као значајан предиктор опоравка репродуктивне функције код болесница с анорексијом нервозом, али не и најзначајнији, што би могла бити последица утицаја неколико фактора. Као прво, вредности основног лучења инхибина *B* током фоликулске фазе менструационог циклуса испољавају врло широк распон граничних вредности [9]. Друго, постоје значајне индивидуалне разлике у лучењу инхибина код особа женског пола исте старости [10]. Функционална старост јајника посматрана кроз лучење *FSH* и инхибина *B* не мора се подударати с хронолошком старашћу. Трећи и можда најзначајнији аспект односи се на везу између исхране и репродукције, у којој нутритивни статус индивидуе одређује и њену репродуктивну функцију.

У женској популацији телесна маса и телесни састав су у тесној вези с репродукцијом. Резултати многих студија указују на то да би лептин могао представљати кључну везу између резерви масног ткива у организму и хипоталамусних центара који контролишу репродуктивну функцију. Код болесница с функционалном хипоталамусном аменорејом снижене вредности лептина утичу на смањење лучења *GnRH* и *LH*, ановулацију и поремећај менструационог циклуса [11].

У нашој студији вредности лептина код болесница с анорексијом нервозом су се повећале током нормализације телесне масе. На почетку лечења просечне вредности лептина су биле $1 \pm 0,1 \text{ ng/ml}$, да би код испитаница код којих се телесна маса делимично нормализовала ове вредности биле $3,9 \pm 0,5 \text{ ng/ml}$. Код опорављених болесница с анорексијом нервозом вредности лептина су биле $7,1 \pm 1,1 \text{ ng/ml}$. Утврђена је статистички значајна разлика ($p < 0,01$) у вредностима лептина између опорављених испитаница с анорексијом нервозом и оних на почетку и у току лечења. Током нормализације телесне масе код болесница с анорексијом нервозом забележена је и статистички значајна повезаност ($p < 0,01$) између вредности лептина и инхибина *B*. Вредности *LH* код опорављених болесница с анорексијом нервозом нису се значајно разликовале у односу на вредности забележене код испитаница друге две групе.

Естрадиол се у нашем истраживању није показао као значајан предиктор опоравка репродуктивне функције код болесница с анорексијом нервозом и поред чињенице да је он, као и инхибин *B*, производ секреторне активности јајника. Код болесница с анорексијом и малом телесном масом вредности естрадиола су биле $0,05 \text{ pg/ml}$, код делимично опорављених испитаница $0,06 \text{ pg/ml}$, а код опорављених болесница $0,12 \text{ pg/ml}$. Узрок ове појаве би могао бити у мањој сензитивности хормонског есеја за естрадиол, као и у чињеници да је, за разлику од инхибина, који

је директан производ секреторне активности ћелија гранулозе фоликула јајника, синтеза естрадиола резултат кооперације између ћелија гранулозе и теке фоликула јајника.

Из групе значајних предиктора опоравка репродуктивне функције код болесница с анорексијом нервозом, у које се убрајају лептин, инхибин *B*, делта *LH* и *LH*, као најзначајнији се издвојио лептин. Раније студије [3, 12] су установиле да је за одржавање репродуктивне функције неопходан одређен ниво лептина. Пад вредности лептина испод одређеног критичног нивоа доводи до поремећаја репродукције. Резултати неких студија показују да код болесница с анорексијом нервозом код којих се телесна маса нормализовала, али није успостављен менструациони циклус, вредности лептина су ниже него код опорављених испитаница с регуларним менструационим циклусом [13].

Повезаност исхране и репродукције може се посматрати кроз феномен енергетске равнотеже. Иницирање и одржавање репродуктивне функције захтевају одређен утросак енергије. У стањима када су енергетски захтеви организма повећани, као код интензивне физичке активности, или када је енергетски унос недовољан, као код анорексије нервозе, репродукција се супримира како би се преостала расположива енергија искористила за одржавање виталних функција организма. Лептин има улогу у преносу информације о стању енергетских резерви организма централном нервном систему, представљајући на тај начин једну од кључних веза између исхране и репродукције.

Скорашње студије [14] су показале да је примена лептина током акутног гладовања код жена нормалне телесне масе имала значајан утицај на ноћни профил лучења гонадотропина и да би лептин могао имати кључну улогу у организацији пулзатилности *LH* током фоликулске фазе менструационог циклуса. Примена рекомбинантног лептина [15] код жена са хипоталамусном аменорејом допринела је побољшању репродуктивне функције после само неколико месеци, иако су многе испитанице имале вишегодишњу аменореју. У овој студији [15] је током лечења болесница рекомбинантним лептином дошло и до нормализације вредности инхибина *B*, што указује на повезаности између лептина и инхибина *B*. Овај резултат је потврђен и у нашем истраживању.

ЗАКЉУЧАК

Резултати нашег истраживања показују да је лептин најзначајнији предиктор опоравка репродуктивне функције код болесница с анорексијом нервозом у току нормализације телесне масе. Снижене вредности лептина код ових болесница могле би бити одговорне за многе неуроендокрине ненормалности. Сматрамо да су неопходна додатна истраживања заснована на примени рекомбинантног лептина, како би се у потпуности разјаснила његова физиолошка и потенцијално терапијска улога код болесница с анорексијом нервозом.

ЛИТЕРАТУРА

- Bergh C, Sodersten P. Anorexia nervosa: rediscovery of a disorder. *Lancet* 1998; 351(9113):1427-9.
- Klein DA, Walsh BT. Eating disorders: clinical features and pathophysiology. *Phys & Behav* 2004; 81(2):359-74.
- Di Carlo C, Tommaselli GA, De Filippo E, et al. Menstrual status and serum leptin levels in anorectic and in menstruating women with low body mass indexes. *Fertil Steril* 2002; 78(2):376-82.
- Arsić A, Nikolić-Đurović M. Biološke osnove anoreksije nerveze. *Engrami* 2003; 25:107-18.
- Becker AE, Grinspoon SK, Klibanski A, et al. Eating disorders. *N Engl J Med* 1999; 340(14):1092-8.
- Welt C, Sidis Y, Keutmann H, et al. Activins, inhibins and follistatins: from endocrinology to signaling. A paradigm for the new millennium. *Exp Bio and Med* 2002; 227(9):724-52.
- Welt CK and Schneyer AL. Differential regulation of inhibin B and inhibin A by follicle-stimulating hormone and local growth factors in human granulosa cells from small antral follicles. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(1):330-6.
- Cock TA and Auwerx J. Leptin: cutting the fat off the bone. *Lancet* 2003; 362(9395):1572-4.
- Groome N, Illingworth P, O'Brien M, et al. Measurement of dimeric inhibin B throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(4):1401-5.
- Panarrubia J, Balasch J, Fabregues F, et al. Day 5 inhibin B serum concentrations as predictors of assisted reproductive technology outcome in cycles stimulated with gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment. *Hum Reprod* 2000; 15(7):1499-504.
- Andrico S, Gambera A, Specchia C, et al. Leptin in functional hypothalamic amenorrhoea. *Hum Reprod* 2002; 17(8):2043-8.
- Holtkamp K, Mika C, Grzella I, et al. Reproductive function during weight gain in anorexia nervosa. Leptin represents a metabolic gate to gonadotropin secretion. *J Neural Transm* 2003; 110:427-35.
- Đurović M, Pekić S, Petakov M, et al. Gonadotropin response to clomiphene and plasma leptin levels in weight recovered but amenorrhoeic patients with anorexia nervosa. *J Endocrinol Invest* 2004; 27(6):523-7.
- Schurgin S, Canava B, Koutkia P, et al. Endocrine and metabolic effects of physiologic r-metHuLeptin administration during acute caloric deprivation in normal-weight women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(11):5402-9.
- Welt C, Chan J, Bullen J, et al. Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhoea. *N Engl J Med* 2004; 351(10):987-97.

LEPTIN AND INHIBIN B AS PREDICTORS OF REPRODUCTIVE RECOVERY IN PATIENTS WITH ANOREXIA NERVOSA DURING WEIGHT GAIN

Aleksandar ĆETKOVIĆ¹, Marina ĐUROVIĆ², Nataša MILIĆ³

¹Institute of Gynecology and Obstetrics, Clinical Center of Serbia, Belgrade;

²Institute of Endocrinology, Diabetes and Metabolic Disorders, Clinical Center of Serbia, Belgrade;

³Institute of Medical Statistics and Informatics, School of Medicine, Belgrade

INTRODUCTION Anorexia nervosa represents an eating disorder that is associated with substantial psychological, social and physiological abnormalities, involving 0.5-2% of female population.

OBJECTIVE The secretion patterns of inhibin B, as marker of gonadal activity, and leptin, as an indicator of energy balance and body composition, were analyzed in our cross-sectional study in order to assess the restoration of reproductive function in patients with anorexia nervosa (AN) during gaining of normal weight.

METHOD The study included 20 patients with low weight AN (BMI 14.3±0.3 kg/m²), 22 partially recovered AN (BMI 17.4±0.1 kg/m²), and 29 gained regular weight, out of whom 16 had no restoration of menstrual cycle (BMI 19.5±0.1 kg/m²), and 13 had at least six consecutive menstrual cycles (BMI 19.3±1.0 kg/m²). Nineteen eumenorrheic females with BMI 19.8±0.4 kg/m² were the controls.

RESULTS Significant correlation between leptin and inhibin B ($\zeta=0.446$; $p=0.000$), leptin and delta LH ($\zeta=0.611$; $p<0.001$), and inhibin B and delta LH ($\zeta=0.574$; $p<0.001$) was found in patients with anorexia nervosa during weight gain. Leptin ($p=0.0039$),

inhibin B ($p=0.0173$), LH ($p=0.0323$) and delta LH ($p=0.0087$) were important predictors of reproductive recovery in patients with anorexia nervosa during gaining of normal weight. Among aforementioned parameters, leptin ($p=0.0057$) appeared to be the most important.

CONCLUSION Leptin is the most important predictor of reproductive recovery in patients with anorexia nervosa during weight normalization. These findings suggest that decreased leptin levels may be responsible for several neuroendocrine abnormalities seen in anorexia nervosa. Thus, interventional studies involving administration of recombinant leptin are required to fully clarify the physiologic and potentially therapeutic role of leptin in anorexia nervosa.

Key words: anorexia nervosa; leptin; inhibin B; weight gain; reproduction

Aleksandar ĆETKOVIĆ

Milentija Popovića 33, 11070 Beograd

Tel.: 011 311 5382

E-mail: vlatka.c@yubc.net

ОДНОС ИЗМЕЋУ РЕСПИРАЦИОНИХ СИМПТОМА И ЗАДОВОЉСТВА БОЛЕСНИКА ПРИМЕНОМ ИНХАЛАЦИОНИХ АНТИАСТМАТСКИХ ЛЕКОВА

Бранислав С. ГВОЗДЕНОВИЋ¹, Владимир ЖУГИЋ², Мирјана ЛАПЧЕВИЋ³, Мира ВУКОВИЋ⁴,
Светлана МИЛОШЕВИЋ⁵, Славица ПЛАВШИЋ⁶, Смиљана З. ОРЛОВИЋ⁷

¹AbCRO, Inc. Serbia, Београд; ²Институт за плућне болести и туберкулозу, Клинички центар Србије, Београд;

³Служба опште медицине, Дом здравља „Вождовац”, Београд; ⁴Здравствени центар Ваљево, Ваљево;

⁵Служба опште медицине, Дом здравља „Земун”, Београд; ⁶Здравствени центар Студеница, Краљево;

⁷Здравствени центар „Свети Лука”, Смедерево

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Астма је хронична запаљенска болест дисајних путева, а инхалациони начин лечења је најпогоднији начин за допремање лекова директно до дисајних путева.

Циљ рада Циљ рада је био да се процени однос између степена изражености респирационих симптома код амбулантно лечених болесника са бронхијалном астмом и њиховог задовољства инхалационим антиастматским лековима.

Метод рада Испитана су 124 болесника с астмом (39 особа мушког пола), просечне старости од 45±18 година, код којих је средња вредност форсираног експираторног волумена у првој секунди (FEV₁) била 71,8±23,4% од предвиђене норме. Код њих су процењивани респирациони симптоми помоћу упитника с питањима која се односе на најучесталије симптоме астме (кашаљ, свирање у грудима, диспнеју и тескобе у грудима), где је сваки симптом оцењен бројевима 1 (без симптома), 2 (благи симптоми), 3 (умерени симптоми) и 4 (тешки симптоми), с укупним скором симптома од 4 до 16, као и скалом за процену синоназалних симптома („Тест синусно-назалног исхода” – SNOT-20) код 65 испитаника. Скорови добијени применом упитника SNOT-20 су од 0 до 5, где већи скор указује на израженије симптоме. Задовољство испитаника је одређивано стандардизованим Упитником за процену задовољства инхалационом антиастматском терапијом (SATQ), чији скорови се израчунавају за укупно задовољство, као и за индивидуалне области (ефикасност лекова, једноставност примене, оптерећење лековима и нежељени ефекти и бриге због њих). Што је већи скор упитника, болесници су задовољнији, и обрнуто.

Резултати Највећи степен повезаности са скоровима укупног задовољства утврђен је за скорове симптома свирања у грудима ($r = -0,271$; $p = 0,002$). Скорови упитника SNOT-20 најбоље су корелисали са скоровима области нежељених ефеката и бригама.

Закључак Тежина респирационих симптома код особа оболелих од астме веома је повезана са задовољством болесника применом инхалационе терапије. Стога се побољшањем симптома астме постиже побољшање задовољства болесника примењеним инхалационим лековима и њихове комплијансе.

Кључне речи: астма; симптоми; лечење; задовољство

УВОД

Последњих година у целом свету запажа се повећање преваленције бронхијалне астме, а основни циљ лечења јесте да се постигне добра контрола болести [1, 2]. С обзиром на то да је астма хронична болест дисајних путева, инхалациони вид лечења представља најпогоднији начин за допремање лекова директно до циљног органа, јер се са мањим дозама постиже повољан ефекат, уз мање нежељених ефеката.

Постоје многи објективни и субјективни исходи за праћење тока болести и ефеката примењене антиастматске терапије. Протеклих година све више се у истраживачке сврхе, али и у рутинској клиничкој пракси, користе тзв. исходи болести које саопштава болесник (енгл. *Patient Reported Outcomes* – PRO), као што су квалитет живота у вези са здрављем [3] или задовољство у вези са лечењем [4]. Задовољство болесника лечењем (енгл. *patient satisfaction*) представља широки концепт који обухвата неколико различитих аспеката: ефикасност лекова, једноставност примене, оптерећење лековима и нежељени ефекти и бриге због њих. Значајан део поменутог задовољства представља задовољство инхалационом терапијом астме [5], јер многе особе с астмом имају предрасуде у погледу овог начина лечења. Штавише, задовољство примењеном терапијом утиче на комплијансу болесника, која може да побољша контролу болести [6].

ЦИЉ РАДА

Недавно је показано да је задовољство инхалационом терапијом особа оболелих од астме значајно повезано с њиховим квалитетом живота и контролом болести [7, 8]. Циљ овога рада је био да се процени однос између тежине респирационих симптома код амбулантно лечених болесника с астмом и њиховог задовољства применом инхалационих лекова против астме.

Будући да се синоназални симптоми често јављају код болесника с астмом, циљ рада је такође био да се одреди учесталост ових симптома и проблема који овим болесницима највише сметају у свакодневном животу.

МЕТОД РАДА

У мултицентричној студији пресека која је изведена у седам различитих здравствених центара у Србији од октобра 2005. до фебруара 2006. године испитане су 124 одрасле особе са дијагностикованом астмом. Болесници су амбулантно лечени, а већина је у тренутку прегледа била у периоду погоршања болести. Сви болесници су већ користили инхалационе лекове за лечење астме.

Упитници за процену симптома

Интензитет респирационих симптома је процењиван упитником са четири питања која су се односила на најучесталије симптоме астме – кашаљ, свирање у грудима, диспнеју и тескобе у грудима. Сваки симптом је оцењен бројевима 1 (без симптома), 2 (благи симптоми), 3 (умерени симптоми) и 4 (тешки симптоми), а одређиван је и укупни скор симптома (од 4 до 16). Код 65 испитаника примењена је српска верзија стандардизованог упитника за процену синоназалних симптома – „Тест синусно-назалног исхода” (SNOT-20) [9]. То је специфични упитник за мерење квалитета живота у риносинуситисима. Састоји се од 20 питања која процењују симптоме риносинуситиса и њихов утицај на здравствено стање болесника. Скорови овог упитника су од 0 до 5, где већи скор указује на израженије симптоме и веће здравствено оптерећење услед риносинуситиса. На посебном делу упитника болесници су означили којих пет од 20 симптома су за њих најзначајнији и који их највише спутавају у обављању свакодневних животних активности.

Задовољство болесника

Задовољство болесника је одређивано стандардизованим Упитником за процену задовољства инхалационом антиастматском терапијом (SATQ) [5], чији скорови се израчунавају за укупно задовољство (укупни скор) и за индивидуалне области (ефикасност лекова, једноставност примене, оптерећење лековима и нежељени ефекти и бриге због њих). Скорови упитника су у опсегу од 1 до 7, а што је скор већи, болесник је задовољнији лечењем.

Статистичка анализа

Статистичка анализа је рађена помоћу стандардног компјутерског статистичког пакета SPSS 10.0 for Windows. Вредности су приказане као средња вредност са стандардном девијацијом. Корелација клиничких варијабли (скорови симптома и задовољство инхалационом терапијом) утврђена је Пирсоновим (Pearson) коефицијентом линеарне корелације. Вредност вероватноће од $p < 0,05$ сматрала се статистички значајном, а вредност $p < 0,01$ статистички високо значајном.

РЕЗУЛТАТИ

У табели 1 приказане су демографске одлике испитаника, сви скорови испитиваних симптома, као и скорови упитника SNOT-20 и SATQ. Болест је код испитаника у просеку трајала 12 година, а средња вредност спирометријског параметра FEV_1 , која указује на степен опструкције ваздуха у дисајним путевима, била је $71,8 \pm 23,4\%$ од предвиђене норме, што указује на чињеницу да су углавном у питању били болесници са благом перзистентном астмом.

Испитана је повезаност између укупног SATQ скорa и свих индивидуалних области упитника с одговарајућим скоровима симптома (Табела 2). Највећи степен повезаности са скоровима укупног задовољства утврђен је за скорове симптома свирања у грудима ($r = -0,271$; $p = 0,002$). Од свих процењиваних области упитника најбољу корелацију са свим скоровима ре-

ТАБЕЛА 1. Одлике болесника, скорови испитиваних симптома и упитника SNOT-20 и SATQ.

TABLE 1. Characteristics of patients, symptoms and SNOT-20 and SATQ scores.

Параметар Parameter	$\bar{X} \pm SD$	Опсег Range
Пол (мушки/женски) Sex (male/female)	39/85	
Старост (године) Age (years)	44.94 ± 17.82	15-76
Трајање астме (године) Asthma duration (years)	11.81 ± 9.08	1-40
FEV_1 (% предвиђене норме) FEV_1 (% predicted)	71.82 ± 23.4	26-120
Скорови симптома Symptom scores	Кашаљ Cough	2.5 ± 0.92 1-4
	Свирање у грудима Wheezing	2.46 ± 0.95 1-4
	Диспнеја Dyspnea	2.36 ± 1.02 1-4
	Тескобе у грудима Chest tightness	2.23 ± 0.96 1-4
	Укупни скор симптома Overall symptom score	9.56 ± 3.23 4-16
	SNOT-20 (N=65)	1.6 ± 1.09 0-4.5
SATQ	Ефикасност лекова Effectiveness of treatment	5.58 ± 1.26 1.0-7.0
	Једноставност примене Ease of use	6.17 ± 0.8 3.14-7
	Оптерећење лековима Medication burden	5.17 ± 1.27 1.0-7.0
	Нежељени ефекти и бриге Side-effects and worries	4.97 ± 1.46 1.0-7.0
	Укупни скор Overall score	5.56 ± 0.79 3.27-7.0

N – број болесника; $\bar{X}$ – средња вредност; SD – стандардна девијација; SNOT-20 – Тест синусно-назалног исхода; SATQ – Упитник за процену задовољства инхалационом антиастматском терапијом
N – number of patients; X – mean value; SD – standard deviation; SNOT-20 – 20-Item Sino-Nasal Outcome Test; SATQ – Satisfaction with Inhaled Asthma Treatment Questionnaire

спирационных симптома показала је област нежељених ефеката и брига. Ова област задовољства инхалационом терапијом је такође била највише повезана са скоровима упитника SNOT-20 ($r=-0,367$; $p=0,003$).

Педесет један испитаник је попунио део упитника SNOT-20 који се односи на најзначајније симптоме који их највише ограничавају у свакодневном животу. Најчешћи проблеми који могу да потичу од придружених болести носа и синуса код наших болесника с астмом који се амбулантно лече били су: кашаљ (код 32 испитаника; 63%), кијање (22; 43%), замор (20; 39%), цурење из носа (18; 35%), смањена радна способност (17; 33%), сливање секрета из носа у грло (15; 29%) и буђење током ноћи (15; 29%).

ДИСКУСИЈА

У клиничким истраживањима мало се пажње поклања процењивању задовољства болесника лечењем. Иако је постојало извесно интересовање за процену задовољства лечењем [10, 11], Сен (Sen) и сарадници [12] су показали да не постоје распрострањени, систематски или статистички оцењени приступи за мерење задовољства болесника у програмима лечења појединих болести. Већина постојећих студија је пажњу усмерила на ефикасност програма лечења обољења на клиничке исходе, док се мерење задовољства болесника примењује једино као део збирних исхода мерења. Задовољство болесника је најчешће испитивано међу пет најчешћих хроничних болести: дијабетесу, астми, конгестивној слабости срца, коронарној болести срца и хроничној опструктивној болести плућа (ХОБП) [12].

Како би се постигла добра контрола астме, веома је важно едуковати болеснике да поштују режим узимања инхалационих лекова и правилно користе инхалаторе сувог праха, дозиране инхалаторе аеросола (са применом спрејера или без њега) или небулизаторе. У том погледу неопходно је мерити задовољство болесника у односу на примену инхалационих

лекова. Да би се проценила могућа корист у погледу побољшања комплијансе, важно је знати колико су болесници задовољни својим терапијским режимима. Резултати нашег испитивања показују да је упитник SATQ веома погодан инструмент за мерење задовољства инхалационом терапијом особа оболелих од астме. Упитник је једноставан за примену и захтева само пет-шест минута да би се попунио. Задовољство представља широки концепт и обухвата неколико аспеката који су представљени следећим доменама, тј. областима: ефикасност лекова, једноставност примене, оптерећење лековима и нежељени ефекти и бриге због њих. Нажалост, изузев студије у којој је спроведена иницијална провера и испитивање поузданости овог упитника, и даље нема објављених резултата клиничких испитивања у којима је он коришћен.

Осим задовољства у вези с лечењем, О'Конор (O'Connor) и сарадници [4] су недавно у својој студији испитивали неколико различитих исхода лечења, поредећи ефикасност инхалационог комбинованог препарата флутиказон-пропионата и салметерола (100/50 μg) (ФС) и монтелукаста (10 mg), и то: контролу астме, квалитет живота у вези с астмом, посете хитној служби, односно болничка лечења због астме и смањење радне способности. Уочили су да је у односу на групу испитаника који су узимали монтелукаст, забележено значајно боље задовољство болесника својим лековима ($p=0,003$) код испитаника који су примењивали ФС, као и значајно веће побољшање како контроле астме, тако и квалитета живота, али и мање дана са симптомима астме на послу или у школи ($p=0,04$).

Пол (Pohl) и сарадници [13] су поредили ефикасност инхалационог комбинованог препарата будесонида и формотерола (640/18 μg дневно) и самог будесонида (1280 μg дневно) током четири недеље примене и показали да је комбиновани препарат значајно побољшао задовољство болесника лечењем. Тзв. прилагодљиво лечење препаратом будесонид-формотерол доводи до већег побољшања квалитета жи-

ТАБЕЛА 2. Повезаност између скорова SATQ и респирационих симптома и упитника SNOT-20.
TABLE 2. Correlations between SATQ and Respiratory symptoms and SNOT-20 scores.

SATQ	Респирациони симптоми Respiratory symptoms					SNOT-20
	Кашаљ Cough	Свирање у грудима Wheezing	Диспнеја Dyspnea	Тескобе у грудима Chest tightness	Укупни скор Overall	
Ефикасност лекова Effectiveness of treatment	-0.289**	-0.279**	-0.213*	-0.072	-0.252**	-0.249*
Једноставност примене Easy application	0.000	-0.133	-0.011	-0.024	-0.049	-0.037
Оптерећење лековима Medication burden	0.023	0.040	-0.013	0.060	0.032	-0.023
Нежељени ефекти и бриге Side-effects and worries	-0.389**	-0.294**	-0.295**	-0.193*	-0.346**	-0.367**
Укупни скор Overall score	-0.263**	-0.271**	-0.212*	-0.080	-0.244**	-0.270*

* $p<0,05$; ** $p<0,01$ (Пирсонов коефицијент линеарне корелације)

* $p<0,05$; ** $p<0,01$ (Pearson's coefficient of linear correlation)

SATQ – Упитник за процену задовољства инхалационом антиастматском терапијом; SNOT-20 – Тест синусно-назалног исхода
SATQ – Satisfaction with Inhaled Asthma Treatment Questionnaire; SNOT-20 – 20-Item Sino-Nasal Outcome Test

вота и задовољства болесника, са укупно мањим коришћењем лекова за астму.

Пошто су синоназални симптоми чести код болесника са астмом, желели смо да испитамо однос између њихове тежине и њиховог задовољства инхалационим лековима. Резултати у погледу најчешћих проблема амбулантно лечених болесника са астмом који могу настати услед придружених болести носа и синуса су веома значајни јер нам могу помоћи у процесу едукације ових болесника, која представља интегрални део терапијске стратегије ове хроничне болести [1]. Средња вредност скорa упитника *SNOT-20* у испитиваној групи била је 1,6. У контролној популацији без риносинуситиса која је испитивана у процесу иницијалне валидације упитника *SNOT-20* средња вредност скорa је била 0,6 [9]. Поређење ове две групе нам указује на чињеницу да су синоназални симптоми имали велики утицај на здравствено стање болесника.

Кунтакис (*Kountakis*) и Бредли (*Bradley*) [14] су применили упитник *SNOT-20* код одраслих особа са астмом и у контролној групи болесника подвргнутих ендоскопском хируршком лечењу синуса који нису имали астму. Код болесника обе испитиване групе забележени су слично побољшање скорa симптома и статистички значајно смањење скорова симптома годину дана после интервенције. У другом истраживању Кунтакис је са сарадницима [15] испитивао тежину симптома код болесника са хроничним риносинуситисом коришћењем истог упитника. Запазио је да скорови упитника нису значајно корелисали са објективним исходима обољења.

Упитник *SNOT-20* је био примењиван и код болесника са ХОБП. Наиме, Хурст (*Hurst*) и сарадници [16] су показали да назални симптоми погоршавају квалитет живота ових болесника. Средња вредност скорa упитника *SNOT-20* била је 1,24, што је мање од скорa који је добијен код болесника са риносинуситисом који су испитивани током његовог оцењивања, у којој је његова вредност била 1,9 [9]. Иако су назални симптоми релативно чести код особа са ХОБП, они ипак мање погоршавају квалитет живота него код болесника који имају само риносинуситис. Занимљив је налаз ове студије да је добијена средња вредност скорa упитника *SNOT-20* код болесника са ХОБП који нису имали изражене свакодневне назалне симптоме била 0,6, што је идентично оној претходно добијеној у контролној групи здравих испитаника [9].

ЗАКЉУЧАК

Упитници које смо примењивали у нашем испитивању – *SATQ*, упитник респирационих симптома и *SNOT-20* – могу се лако и успешно примењивати у

нашој средини, како у клиничким истраживањима, тако и у рутинској пракси. Интензитет дисајних тегоба је код особа оболелих од астме значајно повезан са њиховим задовољством инхалационом терапијом, што значи да, што су симптоми израженији, болесници су мање задовољни лечењем. Задовољство болесника је важан аспект који треба укључити у процене ефикасности лечења. Посебно препоручујемо и охрабрујемо клиничке истраживаче у области астме да мере овај значајан субјективни исход.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global strategy for asthma management and prevention. National Institutes of Health: National Heart, Lung, and Blood Institute. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 2002. Publication No. NIH-NHLI 02-3659 (updated 2005).
2. Bateman ED, Frith LF, Braunstein GL. Achieving guideline-based asthma control: does the patient benefit? *Eur Respir J* 2002; 20:588-95.
3. Gvozdenovic B, Videnović-Ivanov J. Quality-of-life assessment in patients with pulmonary diseases. *Med Pregl* 2005; 58(Suppl 1):55-61.
4. O'Connor RD, Gilmore AS, Manjunath R, Stanford RH, Legorreta AP, Jhingran PM. Comparing outcomes in patients with persistent asthma: a registry of two therapeutic alternatives. *Curr Med Res Opin* 2006; 22:453-61.
5. Campbell JL, Kiebert GM, Partridge MR. Development of the Satisfaction with Inhaled Asthma Treatment Questionnaire. *Eur Respir J* 2003; 22:127-34.
6. Smith N, Ley P, Seale J, et al. Health beliefs, satisfactions, and compliance. *Patient Educ Couns* 1987; 10:279-86.
7. Gvozdenovic BS, Milosevic S, Tisma S, Lazovic N. Satisfaction with inhaled asthma medication and patients quality of life. *Eur Respir J* 2004; 24(48 Suppl):285S-6S.
8. Gvozdenovic BS. Does good disease control mean good satisfaction with inhaled asthma treatment? Abstracts from the ATS 2005 International Conference, May 20-25, San Diego, California. Proceedings of the American Thoracic Society 2005; 2 (Abstract Issue):A622.
9. Piccirillo JF, Merritt MG, Richards ML. Psychometric and clinical validity of the 20-Item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-20). *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 126:41-7.
10. Weaver M, Patrick DL, Markson LE, Martin D, Frederic I, Berger M. Issues in the measurement of satisfaction with treatment. *Am J Manag Care* 1997; 3:579-94.
11. Ross CK, Steward CA, Sinacore JM. A comparative study of seven measures of patient satisfaction. *Med Care* 1995; 33:392-406.
12. Sen S, Faeson P, Cherrington G, et al. Patient satisfaction measurement in the disease management industry. *Dis Manag* 2005; 8:288-300.
13. Pohl WR, Vetter N, Zwick H, Hrubos W. Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol or budesonide: double-blind study. *Respir Med* 2006; 100:551-60.
14. Kountakis SE, Bradley DT. Effect of asthma on sinus computed tomography grade and symptom scores in patients undergoing revision functional endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol* 2003; 17:215-9.
15. Kountakis SE, Arango P, Bradley D, Wade ZK, Borish L. Molecular and cellular staging for the severity of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2004; 114:1895-905.
16. Hurst JR, Wilkinson TM, Donaldson GC, Wedzicha JA. Upper airway symptoms and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med* 2004; 98:767-70.

RELATIONSHIP BETWEEN RESPIRATORY SYMPTOMS AND SATISFACTION WITH INHALED ASTHMA MEDICATION

Branislav S. GVOZDENOVIC¹, Vladimir ŽUGIĆ², Mirjana LAPČEVIĆ³, Mira VUKOVIĆ⁴,
Svetlana MILOŠEVIĆ⁵, Slavica PLAVŠIĆ⁶, Smiljana Z. ORLOVIĆ⁷

¹AbCRO, Inc. Serbia, Belgrade; ²Institute of Pulmonary Diseases and Tuberculosis, Clinical Center of Serbia, Belgrade;

³Department of General Practice, Health Center "Voždovac", Belgrade; ⁴Health Center "Valjevo", Valjevo;

⁵Department of General Practice, Health Center "Zemun", Zemun;

⁶Department for Lung Diseases, Health Center "Studenica", Kraljevo;

⁷Department for Lung Diseases, Health Center "St. Luka", Smederevo

INTRODUCTION Asthma is the chronic inflammatory disease of the airways, and the inhalation treatment is the most convenient way to deliver the medication directly to the airways.

OBJECTIVE The aim of our study was to evaluate the relationship between respiratory symptom scores in asthmatic outpatients and their satisfaction with inhaled asthma medication.

METHOD In 124 patients, (39 males; mean age 45±18 years; mean forced expiratory volume in one second (FEV₁) 71.8±23.4% predicted), respiratory symptoms were determined by 4-item questionnaire for most frequent asthma symptoms - cough, wheezing, dyspnea and chest tightness (all of them graded from 1 - without symptoms, 2 - mild, 3 - moderate, and 4 - severe symptoms), with overall score (from 4 to 16), as well as by scale for assessment of sinonasal symptoms - the 20-item sinonasal outcome test (SNOT-20) (in 65 out of 124 patients). SNOT-20 scores ranged from 0 to 5, where higher score indicated more manifested symptom. Patients' satisfaction was measured by standardized "Satisfaction with Inhaled Asthma Treatment Questionnaire" (SATQ), which scores were calculated for the overall satisfaction as well as for individual domains (effectiveness of treatment, easy application, medication burden, and side-effects and related worries). The bigger the score the better the satisfaction, and vice versa.

RESULTS The highest degree of correlation with overall satisfaction scores was found (using the Pearson's coefficient of linear correlation) for the scores of wheezing ($r=-0.271$; $p=0.002$). SNOT-20 scores best correlated with side-effects and worries domain scores.

CONCLUSION The severity of respiratory symptoms in the asthmatics is strongly correlated with satisfaction with inhaled medication. Improving the asthmatic symptoms results in enhancement of their satisfaction with inhaled medication and compliance.

Key words: asthma; symptoms; treatment; satisfaction

Branislav S. GVOZDENOVIC
Braće Jerković 94/2, 11010 Beograd
Tel.: 011 2460 947
E-mail: bgvozdzenovic@abcro.com

РЕЗИДУАЛНА ФУНКЦИЈА БУБРЕГА И КРВНА СЛИКА БОЛЕСНИКА НА КОНТИНУИРАНОЈ АМБУЛАНТНОЈ ПЕРИТОНЕУМСКОЈ ДИЈАЛИЗИ

Наташа ЈОВАНОВИЋ, Мирјана ЛАУШЕВИЋ, Биљана СТОЈИМИРОВИЋ

Институт за урологију и нефрологију, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Већина болесника с хроничном слабошћу бубрега има нормоцитну нормохромну анемију, која је мултифакторске етиологије. Малокрвност изазива серију симптома у хроничној слабости бубрега који се тешко разликују од симптома уремије. Високе стопе морбидитета и морталитета болесника с хроничном инсуфицијенцијом рада бубрега често су последица хроничне анемије. Током првих неколико месеци примене хроничног програма дијализе запажа се делимична корекција анемије, што је у корелацији с интензитетом дијализног програма, продужењем средњег века еритроцита и хемоконцентрацијом услед смањеног волумена плазме. Новије студије су доказале да обилнија резидуална функција бубрега (*RRF*) значајно смањује коморбидитет, учесталост и дужину болничког лечења, као и ризик од неуспеха примењеног метода лечења.

Циљ рада Циљ рада је био праћење параметара крвне слике код 32 болесника на програму континуиране амбулантне перитонеумске дијализе (*CAPD*) током првих шест месеци лечења, испитивање утицаја појединих демографских и клиничких фактора на крвну слику и *RRF*, као и испитивање корелације између *RRF* и појединих параметара крвне слике.

Метод рада Испитана су 32 болесника током првих шест месеци лечења *CAPD*. Праћени су *RRF* и промене у крвној слици, као и корелације између *RRF* и појединих параметара крвне слике.

Резултати Током првих шест месеци лечења *CAPD* код болесника се значајно поправила крвна слика, мада не до нормалних вредности хемоглобина и хематокрита. Вредности феремije су се благо смањиле због обилније еритропоезе и веће потрошње током првих шест месеци лечења. *RRF* се такође благо смањила. После шест месеци лечења болесници с обилнијом *RRF* имали су статистички значајно веће вредности хемоглобина, хематокрита и већи број еритроцита, а забележене су и многе позитивне, иако не статистички значајне, корелације између *RRF* и параметара крвне слике.

Закључак После шест месеци лечења болесници с обилнијом *RRF* имали су статистички значајно веће вредности хемоглобина, хематокрита и већи број еритроцита, а забележене су и многе позитивне, иако не статистички значајне, корелације између *RRF* и параметара крвне слике.

Кључне речи: перитонеумска дијализа; крвна слика; резидуална функција бубрега

УВОД

Већина болесника с хроничном слабошћу бубрега има нормоцитну нормохромну анемију, коју изазивају поновљени губици крви, хемолiza и супресија костне сржи услед задржавања токсичних метаболита и смањеног лучења хормона еритропоетина, који је главни регулатор производње црвених крвних зрнаца у еритроидној костној сржи [1]. Свако оштећење бубрега које захвата и ћелије одговорне за лучење еритропоетина доводи до хипопрлиферационе анемије, чији је степен у корелацији са степеном оштећења бубрега [2-4]. Способност црвених крвних зрнаца да преносе кисеоник смањена је у анемији и ово стање изазива серију симптома у хроничној слабости бубрега који се тешко разликују од симптома уремије [5]. Високе стопе морбидитета и морталитета код болесника с хроничном слабошћу бубрега често су последица хроничне анемије [6, 7]. Малокрвност се рано дијагностикује у хроничној слабости бубрега, погоршава се са напредовањем болести, а степен анемије је мање или више независан од основне болести бубрега [2]. Код типичног болесника с обољењем бубрега хемоглобинемија је око 11 g/l када је јачина гломерулске филтрације (*GFR*) мања од 30 ml у минути, односно када је вредност креатининемије већа од 200-250 $\mu\text{mol/l}$. Код особа оболелих од дијабетеса анемија се може испољити раније, при *GFR* од око 45 ml у минути, вероватно због хи-

перфилтрације бубрега или смањене способности црвених крвних зрнаца да мењају облик [1].

Током првих неколико месеци примене хроничног програма депурације запажа се делимична корекција анемије, што је у корелацији с интензитетом дијализног програма (повећање еритропоезе због уклањања уремијских токсина), продужењем средњег века еритроцита и хемоконцентрацијом услед смањеног волумена плазме [8, 9]. И поред тога што се малокрвност рано дијагностикује код слабости бубрега, новије студије су указале на корелацију између бољег исхода болесника и обилније резидуалне функције бубрега (*RRF*) болесника на хроничном програму дијализе [10]. Обилнија *RRF* значајно смањује коморбидитет, учесталост и дужину болничког лечења, као и ризик од неуспеха примене метода лечења [11, 12].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био праћење параметара крвне слике болесника на програму континуиране амбулантне перитонеумске дијализе (*CAPD*) током првих шест месеци лечења, испитивање утицаја појединих демографских и клиничких фактора на крвну слику и *RRF*, као и испитивање корелације између *RRF* и појединих параметара крвне слике.

МЕТОД РАДА

Испитана су 32 болесника (17 мушкараца и 15 жена) са терминалном слабошћу бубрега, просечне старости од 68 година (31-78 година), током првих шест месеци лечења применом CAPD. Од 32 испитаника 15 су били старији од 65 година. Узроци терминалне слабости бубрега код наших испитаника били су: дијабетес мелитус тип I код једног болесника, дијабетес мелитус тип II код седам болесника, нефроангиосклероза услед дуготрајне хипертензије код девет болесника, хронични пијелонефритис, ендемска нефропатија и хронични гломерулонефритис код по два болесника и IgA нефропатија, тумор бубрега, обострана калкулоза бубрега, полицистична дегенерација, рефлексна нефропатија и рапидно прогресивни гломерулонефритис код по једног болесника. Код свих болесника су обављане по четири дволитарске измене дневно по типу CAPD, а болесници су исхраном уносили 1 g/kg/ТТ беланчевина и 30 kcal/kg/ТТ дневно. Сви болесници су узимали ACE инхибиторе у различитим дозама, према вредностима артеријског притиска. Супституцију пероралним препаратима гвожђа примало је 88% болесника, трансфузије концентрованих еритроцита 21,8%, а еритропоетин (EPO) 18% болесника. Током периода надгледања 19 болесника није имало ниједну епизоду перитонитиса, код осам болесника је забележена по једна епизода перитонитиса, а код пет болесника више од једне епизоде перитонитиса.

Процењивани су: RRF, вредности хемоглобина (Hb), хематокрита (HCT), број еритроцита, вредности феремеије (Fe), потпуни капацитет везивања гвожђа (total iron-binding capacity – TIBC), проценат сатурације (SAT%) и вредности трансферина седам дана и шест месеци од почетка примене хроничног програма перитонеумске дијализе. RRF је процењена као средња вредност збира резидуалног клиренса уреје и резидуалног клиренса креатинина. Ниво уреје у серуму и урину одређен је ензимским методом. Креатининија је одређена методом по Џефу (Jaffe). Хемоглобинија и други показатељи крвне слике одређивани су цијан-метемоглобин колориметријским методом на аутоматском бројачу фирме “Coulter, models plus”, а трансферин нефелометријски.

Значајност разлике између група испитана је Студентовим *t*-тестом. Појединачне корелације између RRF и параметара крвне слике процењене су израчунавањем Пирсоновог (Pearson) коефицијента корелације.

РЕЗУЛТАТИ

Испитаници су почињали дијализу с просечним вредностима резидуалног клиренса креатинина од 8,3 ml у минути, односно са RRF од 16,24 l недељно. Током првих шест месеци лечења CAPD просечна RRF се благо смањује, а статистички значајно се повећавају вредности хемоглобина и хематокрита и број еритроцита, који, међутим, не достижу нормалне вредности. Ниво трансферина се такође статистички значајно поправља, док се феремеија и zasiћеност гвожђем (SAT%) благо смањују (Табела 1).

ТАБЕЛА 1. Резидуална функција бубрега и крвна слика током првих шест месеци лечења CAPD.

TABLE 1. Residual renal function and blood count during the first six months of CAPD treatment.

Параметар Parameter	Седам дана Seven days	Шест месеци Six months	p
Резидуална функција бубрега (l/m ² недељно) Residual renal function (l/m ² per week)	16.46±10.87	15.88±10.90	0.692
Хемоглобин (g/l) Hemoglobin (g/l)	85.07±8.23	93.48±9.94	0.000*
Хематокрит (l/l) Hematocrit (l/l)	0.25±2.5	0.28±2.9	0.000*
Број еритроцита Number of erythrocytes	2.68±0.38	3.16±0.39	0.001*
Феремеија (μmol/l) Serum iron level (μmol/l)	11.21±3.52	9.52±3.32	0.007*
Укупни капацитет везивања гвожђа (μmol/l) Total iron-binding capacity (μmol/l)	36±12	25±12	0.560
Трансферин (g/dl) Transferrin (g/dl)	1.36±0.34	1.48±0.34	0.005*

* *p*<0,05 (значајност разлике између прегледа после седам дана и после шест месеци лечења CAPD)

* *p*<0.05 (significance of difference between examination after 7 days and six months of CAPD treatment)

ТАБЕЛА 2. Резидуална функција бубрега и крвна слика болесника с дијабетесом и осталих испитаника на почетку лечења CAPD.

TABLE 2. Residual renal function and blood count in diabetics vs other patients affected by end-stage renal disease at the beginning of CAPD treatment.

Параметар Parameter	Испитаници с дијабетесом Diabetics	Остали болесници Other patients	p
Резидуална функција бубрега (l/m ² недељно) Residual renal function (l/m ² per week)	23.4±8.08	14.16±10.99	0.064
Хемоглобин (g/l) Hemoglobin (g/l)	89.50±7.68	83.90±8.10	0.151
Хематокрит (l/l) Hematocrit (l/l)	0.27±1.3	0.25±2.6	0.038*
Број еритроцита Number of erythrocytes	3.15±0.23	2.78±0.38	0.012*
Феремеија (μmol/l) Serum iron level (μmol/l)	13.88±2.97	10.45±3.34	0.038*
Укупни капацитет везивања гвожђа (μmol/l) Total iron-binding capacity (μmol/l)	35.16±5.16	30.22±10.66	0.234
Сатурација трансферина (%) Transferrin saturation (%)	33.40±12.88	21.38±15.44	0.340
Трансферин (g/dl) Transferrin (g/dl)	1.66±0.38	1.27±0.28	0.057

* *p*<0,05 (значајност разлике између резидуалне функције бубрега и крвне слике испитаника с дијабетесом и осталих болесника на почетку лечења CAPD)

* *p*<0.05 (significance of difference between residual renal function and blood count in diabetic subjects and other patients at the beginning of CAPD treatment)

Пол, старост болесника и перитонитиси нису статистички значајно утицали на обим *RRF*, нити на степен малокрвности током првих шест месеци лечења.

Код болесника са дијабетесом забележени су: мање изражен степен малокрвности, боља феремја и

ТАБЕЛА 3. Резидуална функција бубрега и крвна слика испитаника с дијабетесом и осталих болесника после шест месеци лечења *CAPD*.
TABLE 3. Residual renal function and blood count in diabetics vs other patients affected by end-stage renal disease after six months of *CAPD* treatment.

Параметар Parameter	Испитаници с дијабетесом Diabetics	Остали болесници Other patients	<i>p</i>
Резидуална функција бубрега (l/m^2 недељно) Residual renal function (l/m^2 per week)	23.88±7.78	13.59±10.69	0.025*
Хемоглобин (g/l) Hemoglobin (g/l)	95.66±7.78	93.85±10.56	0.486
Хематокрит (l/l) Hematocrit (l/l)	0.29±1.7	0.27±3.1	0.234
Број еритроцита Number of erythrocytes	3.32±0.20	3.12±0.43	0.290
Феремја ($\mu mol/l$) Serum iron level ($\mu mol/l$)	10.21±3.28	9.32±3.39	0.578
Укупни капацитет везивања гвожђа ($\mu mol/l$) Total iron-binding capacity ($\mu mol/l$)	36.16±15.10	33.28±10.70	0.318
Сатурација трансферина (%) Transferrin saturation (%)	28.40±18.88	19.08±12.84	0.354
Трансферин (g/dl) Transferrin (g/dl)	1.71±0.31	1.42±0.33	0.076

* $p < 0.05$ (значајност разлике између резидуалне функције бубрега и крвне слике испитаника с дијабетесом и осталих болесника после шест месеци лечења *CAPD*)

* $p < 0.05$ (significance of difference between residual renal function and blood count in diabetics and other patients after six months of *CAPD*)

ниво трансферина у серуму, како на почетку, тако и после шест месеци лечења *CAPD*. Они су такође започели програм дијализе са нешто већом *RRF* у односу на остале болеснике, која је остала благо обилнија код испитаника оболелих од дијабетеса и после шест месеци лечења (Табеле 2 и 3).

На почетку лечења забележена је негативна корелација између *RRF* и вредности хемоглобина, вредности хематокрита и броја еритроцита. После шест месеци лечења све корелације између *RRF* и појединих показатеља крвне слике су позитивне, мада не статистички значајно (Табела 4).

На почетку лечења није било статистички значајне разлике степена анемије између болесника код којих је *RRF* била мања од 10 l недељно и болесника код којих је *RRF* била већа од 10 l недељно. Међутим, после шест месеци лечења код болесника са *RRF* већом

ТАБЕЛА 4. Корелације између резидуалне функције бубрега и показатеља крвне слике током првих шест месеци лечења *CAPD*.
TABLE 4. Correlations between residual renal function and parameters of blood count during the first six months of *CAPD* treatment.

Параметар Parameter	Резидуална функција бубрега Residual renal function	
	Седам дана Seven days	Шест месеци Six months
Хемоглобин (g/l) Hemoglobin (g/l)	-0.239	0.112
Хематокрит (l/l) Hematocrit (l/l)	-0.239	0.163
Број еритроцита Number of erythrocytes	-0.158	0.118
Феремја ($\mu mol/l$) Serum iron level ($\mu mol/l$)	0.056	0.031
Укупни капацитет везивања гвожђа ($\mu mol/l$) Total iron-binding capacity ($\mu mol/l$)	0.067	0.070
Сатурација трансферина (%) Transferrin saturation (%)	0.090	0.075
Трансферин (g/dl) Transferrin (g/dl)	0.075	0.093

ТАБЕЛА 5. Крвна слика болесника са резидуалном функцијом мањом од 10 l недељно и болесника са резидуалном функцијом већом од 10 l недељно на почетку испитивања и после шест месеци лечења *CAPD*.

TABLE 5. Blood count in patients with residual renal function less than 10 l per week and in patients with residual renal function higher than 10 l per week at the beginning of the follow-up and after six months of *CAPD* treatment.

Параметар Parameter	Седам дана Seven days			Шест месеци Six months		
	<i>RRF</i> <10	<i>RRF</i> >10	<i>p</i>	<i>RRF</i> <10	<i>RRF</i> >10	<i>p</i>
Хемоглобин (g/l) Hemoglobin (g/l)	87.60±8.11	83.58±8.17	0.231	88.20±9.29	96.58±9.19	0.035*
Хематокрит (l/l) Hematocrit (l/l)	0.27±2.6	0.25±2.2	0.108	0.26±2.8	0.29±2.5	0.023*
Број еритроцита Number of erythrocytes	3.00±0.38	2.78±0.37	0.155	2.97±0.36	3.28±0.37	0.049*
Феремја ($\mu mol/l$) Serum iron level ($\mu mol/l$)	10.84±3.60	11.43±3.56	0.682	9.81±3.51	9.35±3.31	0.769
Укупни капацитет везивања гвожђа ($\mu mol/l$) Total iron-binding capacity ($\mu mol/l$)	35.8±12.3	34.97±11.54	0.450	38.45±15.73	37.98±1.93	0.580
Сатурација трансферина (%) Transferrin saturation (%)	27.80±14.5	29.27±19.17	0.380	30.65±18.55	32.90±19.06	0.520
Трансферин (g/dl) Transferrin (g/dl)	1.37±0.33	1.36±0.35	0.935	1.38±0.38	1.54±0.32	0.260

* $p < 0.05$ (значајност разлике показатеља крвне слике болесника са мањом и већом резидуалном функцијом бубрега на почетку испитивања и после шест месеци лечења *CAPD*)

* $p < 0.05$ (significance of difference of blood count parameters between patients with lower and higher residual renal function at the beginning of treatment and after six months of *CAPD*)

од 10 l недељно утврђена је статистички значајно боља вредност хемоглобина и хематокрита и значајно већи број еритроцита. Обим *RRF* није утицао на феремину и сатурацију гвожђем после шест месеци лечења. Такође, ниво трансферина је био благо повишен код болесника с обилнијом *RRF* (Табела 5).

ДИСКУСИЈА

Код већине болесника с хроничном слабошћу бубрега испољава се анемија која се погоршава са напредовањем инсуфицијенције рада бубрега, те је код болесника који почињу програм депурације вредност хемоглобинемije 6-8 g/l, док само 3% болесника има нормалну крвну слику [2]. Током првих неколико месеци од почетка примене хроничног програма *CAPD* запажа се делимична корекција анемије. Почетак примене *CAPD* доводи до повећања вредности хематокрита већ током првог месеца лечења. Код већине болесника то повећање је највеће од трећег до шестог месеца лечења. Достигнути ниво се одржава или чак благо повећава током наредне године. Група истраживача је показала да се ниво хематокрита поправио код 11% болесника током првог месеца лечења, код 40% током прва три месеца, а код 54% болесника током првих девет месеци лечења. Код неких болесника уопште не долази до повећања хемоглобинемije, али је код неких то повећање веће од 50% [8, 9].

Сматра се да је побољшање крвне слике делимично последица хемоконцентрације услед непрекидног уклањања течности током перитонеумске дијализе и регулације волумена телесне воде. Побољшање је повезано с повећањем масе црвених крвних зрнаца, што указује на продужење века еритроцита, односно на њихово повећање стварање. Током лечења болесника применом *CAPD* клиренс средњих молекула је био већи него уз хемодијализу, а ово запажање је навело многе ауторе да претпоставе да су уремички токсини, према величини, међу средњим молекулима (500-2000 D) и да су одговорни за инхибицију ефекта еритропоетина на костну срж. Мањи губитак крви током примене *CAPD* и боља контрола секундарног хиперпаратиреоидизма су такође значајни [3, 4].

Концентрација еритропоетина у серуму већа је код болесника на *CAPD*. Поступак дијализе не утиче значајно на катаболизам еритропоетина, који се разграђује у јетри, ретикулоендотелном систему и еритропоетском ткиву. Сматра се да је већа концентрација еритропоетина код болесника на *CAPD* последица повећаног стварања у условима бољег биохемијског миљеа за синтезу стимулатора еритропоезе, боље регулације киселости, побољшаног метаболизма беланчевина и слободнијег уноса висококвалитетних беланчевина, као и синтезе еритропоетина у макрофагима трбушне марамице [13].

Приказани болесници су са хроничним програмом перитонеумске дијализе почели када су просечне вредности хемоглобина биле $85,07 \pm 8,25$ g/l а хематокрита $0,25 \pm 0,25$. Вредност феремije је била нормална – $11,21 \pm 3,52$ mmol/l. Током шест месеци лечења применом *CAPD* дошло је до статистички значајног

побољшања свих посматраних параметара анемије, али вредности хемоглобина и хематокрита нису достигле нормалне границе (Табела 1).

У приказаној групи, код 21,8% болесника била је потребна и супституција једном трансфузијом концентрованих еритроцита или више њих током првих шест месеци лечења *CAPD*. Према подацима из литературе, код 11-28% болесника на хроничном програму перитонеумске дијализе потребна је супституција трансфузијама крви.

Током првих шест месеци лечења 88% болесника је било на терапији пероралним препаратима гвожђа. И поред тога, вредности феремije су се статистички значајно смањивале током периода испитивања, што се може тумачити повећаним утрошком гвожђа због интензивне еритропоезе. Средња вредност феремije је била задовољавајућа, како на почетку, тако и после шест месеци лечења *CAPD*. У тренутку испитивања болесници нису располагали препаратима гвожђа за интравенску примену. Повећање нивоа хемоглобина током континуиране амбулантне перитонеумске дијализе и повећано искоришћавање гвожђа и снижавање вредности феритина у серуму објашњавају се уклањањем инхибитора активности костне сржи [3, 8, 9].

Само 17% болесника је примало еритропоетин због недовољне расположивости поменутих леком. Према подацима из литературе, 34% болесника на *CAPD* захтева лечење еритропоетином [14].

Ниво трансферина у серуму се код свих испитаника статистички значајно повећао током шест месеци лечења *CAPD*. Реч је о малој беланчевини која се губи преко пора трбушне марамице. Ова беланчевина није реактант акутне фазе и ниво у серуму се поправља уз повећан унос меса. И поред тога, ниво трансферина је остао низак и после шест месеци лечења [15].

На почетку примене хроничног програма перитонеумске дијализе просечни резидуални клиренс креатинина је био 8,3 ml у минути, а просечна *GFR* је била $16,46 \pm 10,87$ l недељно. Просечна *GFR* код болесника који су почели хронични програм дијализе у Сједињеним Америчким Државама током 1999. године (*United States Renal data System, Annual Data Report*) била је 6-8 ml у минути [11]. Велики је значај овог изглед најмањег обима *RRF*, јер сваком милилитру *RRF* одговара најмање 10 литара недељног клиренса креатинина од 0,25 до 0,30 Kt/V код одраслог мушкарца тешког 70 kg. Различите студије су указале на значај *RRF* за бољи исход код болесника на *CAPD*: дуже преживљавање, смањен број болничких лечења, скраћивање боравка у болници, боље стање ухрањености, бољи квалитет живота, бољи клиренс молекула средње и велике тежине, очување неекстреторних ендокриних функција бубрега, као што је управо лечење еритропоетина [16].

Резидуални клиренс уреје представља до 25% укупног Kt/V, а резидуални клиренс креатинина до 40% укупног клиренса креатинина на перитонеумској дијализи. Укупном клиренсу креатинина више доприноси *RRF*, јер је резидуални клиренс креатинина несразмерно већи од резидуалног клиренса уреје у одмаклој слабости бубрега због доприноса тубулске секреције креатинина.

Резидуални бубрежни и перитонеумски клиренс растворених материја нису биолошки еквивалентни и повећање перитонеумских клиренса не може да надомести пропадање *RRF*, што је на једноставан начин доказала студија *NECOSAD* [17], која је изведена у Холандији деведесетих година 20. века. Ова студија се заснива на чињеници да се калоријски и протеински унос исхраном спонтано смањује током пропадања *RRF*, а испитала је однос између *Kt/V* и *nPNA* у две екстремне групе болесника. Прву групу су чинили болесници са претерминалном слабошћу бубрега (0-4 седмице пре почетка програма депурације), тј. болесници без дијализног *Kt/V*. Другу групу су чинили болесници с ануријом на *CAPD*, тј. болесници без резидуалног бубрежног *Kt/V*. При вредностима *Kt/V* већим од 1,3 недељно одређени *Kt/V* је условљавао статистички значајно већи *nPNA* код преддијализних него болесника с ануријом. Закључено је да резидуални клиренс значајније утиче на унос беланчевина у исхрани и стање ухрањености болесника него перитонеумски клиренс. Код наших болесника дошло је до благог смањења *RRF* током првих шест месеци лечења *CAPD*, али то није било статистички значајно [18].

Пол, старост болесника и перитонитиси нису утицали на крвну слику и *RRF* током првих шест месеци лечења *CAPD*. Запажање да су стари болесници имали задовољавајућу крвну слику и *RRF* него млади болесници потврђује да је перитонеумска дијализа метод избора за лечење терминалне слабости бубрега код старих особа. Сматрамо да перитонитиси нису утицали негативно на крвну слику и *RRF* после шест месеци лечења *CAPD*, јер су болесници обучени да брзо реагују на прве симптоме перитонитиса, те је антибиотска терапија увек рано примењивана и углавном није долазило до погоршања општег стања болесника и поремећаја стања ухрањености. Аминогликозиди се иначе примењују опрезно у лечењу перитонитиса, у смањеним дозама и у краткотрајним периодима, строго водећи рачуна о индикацијама и расположивости другим антибиотским лековима према антибиограму културе дијализата. Сви приказани болесници су примали *ACE* инхибиторе као ренопротективну терапију у различитим дозама, према артеријском притиску. Ниједан болесник није подвргнут контрастном снимању током првих шест месеци лечења *CAPD*.

Испитаници оболели од дијабетеса су почели с програмом депурације раније и код њих је после шест месеци лечења *CAPD* *RRF* била статистички значајно боља него код осталих испитаника. Крвна слика је такође била боља код испитаника с дијабетесом него код осталих током читавог периода надгледања, захваљујући обилнијој *RRF*.

На почетку лечења није било статистички значајне корелације између *RRF* и параметара крвне слике, што се објашњава чињеницом да се анемија јавља у много ранијој фази слабости бубрега. После шест месеци лечења корелације *RRF* и параметара крвне слике су биле позитивне, али без статистичке значајности. На почетку лечења није било значајне разлике између степена малокрвности болесника код којих је *RRF* била мања од 10 l недељно и болесника са *RRF*

већом од 10 l недељно. После шест месеци лечења код болесника са *RRF* већом од 10 l недељно забележени су статистички значајно веће вредности хемоглобина и хематокрита и већи број еритроцита него код болесника са мањом *RRF*. Позитиван тренд током првих шест месеци лечења *CAPD* указује на то да би дуже испитивање болесника показало значајнију корелацију између *RRF* и крвне слике. Подаци из литературе показују даљи опоравак крвне слике и током друге године лечења *CAPD* захваљујући, између осталог, бољем стању ухрањености болесника с обилнијом *RRF* [10]. На почетку примене хроничног програма дијализе *RRF* се експоненцијално смањивала под утицајем шећерне болести, дисфункције леве коморе, поновљених перитонитиса, примене аминокликозидних антибиотских лекова и радио контрастних средстава, док се после три до пет година хроничног програма перитонеумске дијализе *RRF* потпуно губи [19-21]. Дуготрајно надгледање болесника на *CAPD* вероватно би искључило позитиван утицај *RRF* на степен малокрвности.

ЗАКЉУЧАК

Код наших испитаника крвна слика се током првих шест месеци лечења *CAPD* значајно опоравила, мада не до нормалних вредности хемоглобина и хематокрита. Вредности феремеије су се благо смањиле због обилније еритропоезе и веће потрошње гвожђа у првих шест месеци лечења. *RRF* се такође благо смањила. После шест месеци лечења код болесника с обилнијом *RRF* утврђени су статистички значајно већи ниво хемоглобина и хематокрита и већи број еритроцита, а забележене су и многе позитивне – иако не статистички значајне – корелације између *RRF* и параметара крвне слике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ersley JA, Carro N, Besarab A. Why the kidney? *Nephron* 1985; 43: 213-6.
2. Eschbach JW. The anemia of chronic renal failure: pathophysiology and effects of recombinant human erythropoietin. *Kidney Int* 1989; 35:134-48.
3. Rao DS, Shik MS, Molini R. Effect of serum parathyroid hormone and bone marrow fibrosis in response to erythropoietin in uremia. *N Engl J Med* 1993; 328:171-5.
4. Ifudu O, Dawood M, Friedmann EA. Relative contributions of body iron status and uremia severity to anemia in patients with advanced chronic renal failure. *Nephron* 1997; 77:315-8.
5. Foley RM, Parfrey PS, Harnest JD, et al. The impact of anemia and cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996; 28:53-61.
6. Bajo MA, Selgas R, Castro MJ et al. Erythropoietin treatment decreases cardiovascular morbidity and mortality in CAD patients. *Perit Dial Int* 1997; 17:129-35.
7. Mayes G, Horl WH. Cardiovascular effects of increasing hemoglobin in chronic renal failure. *Am J Nephrol* 1996; 16:263-7.
8. Stojimirović B. Uticaj hemodijalize i kontinuirane ambulatorne peritoneumske dijalize na anemiju u хроничној бубрежној insuficijenciji [doktorska disertacija]. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 1996.
9. Stojimirović B, Grujić-Adanja G. Uticaj hemodijalize i kontinuirane ambulatorne peritoneumske dijalize na anemiju бубрежних болесника. *Srp Arh Celok Lek* 1997; 125:163-7.
10. Opartna S, Opartny K Jr, Cejkova P, Sefrna F, Sostašova A, Opart-

- ny K. Relationship between anemia and adequacy of continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 1997; 77:359-60.
11. Churchill DM, Taylor DW, Keshaviah PR and the CANUSA Peritoneal dialysis study group: adequacy of dialysis and nutrition in continuous ambulatory peritoneal dialysis: association with clinical outcome. *J Am Soc Nephrology* 1996; 7(2):198-207.
 12. Ronco C, Dell'Aquila R, Rodighiero MP, Bonullo M, Inguaggiato P. Integration of peritoneal dialysis adequacy beyond Kt/V. *Peritoneal Dialysis Today* 2003; 140:209-17.
 13. Tan CC, Echardt KU, Ratcliff PJ. Organ distribution of erythropoietin mRNA in normal and uremic rats. *Kidney Int* 1991; 40:69-76.
 14. Nissensen AL, Korbet S. Multicenter trial of erythropoietin in patients on peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5:1517-29.
 15. Libetta C, De Nicola L, Rampino T, De Simone W, Memoli B. Inflammatory effects of peritoneal dialysis: evidence of systemic monocyte activation. *Kidney Int* 1996; 49:506-11.
 16. Wang T, Lindholm B. Beyond CANUSA, DOQI, ADEMEX: What's next? *Perit Dial Int* 2002; 22:555-62.
 17. Jasen MA, Korevaar J, Dekker F, Jager KJ, Boeschoten EW, Krediet R. The relationship between Kt/V and nPNA in anuric peritoneal dialysis patients: a comparison with predialysis patients. *Perit Dial Int* 2001; 21(5):509.
 18. Shemin D, Bostom A, Lambert C, Hill C, Kitsen J, Kliger A. Residual renal function in a large cohort of peritoneal dialysis patients: change over time, impact on mortality and nutrition. *Perit Dial Int* 2000; 20:439-44.
 19. Johnson D, Mudge D, Sturtevant J, Hawley C, Campbell S, Isbel N, Hollett P. Predictors of decline of residual renal function in new peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2003; 23:276-83.
 20. Shingal M, Bhaskaran S, Vidgen E, Bargman J, Vas S, Oreopoulos D. Rate of decline of residual renal function in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis and factors affecting it. *Perit Dial Int* 2000; 20:429-38.
 21. Venkataraman V, Nopph K. Preservation of residual renal function – an important goal. *Perit Dial Int* 2000; 20:392-5.

RESIDUAL RENAL FUNCTION AND BLOOD COUNT IN PATIENTS ON CONTINUOUS AMBULATORY PERITONEAL DIALYSIS

Nataša JOVANOVIĆ, Mirjana LAUŠEVIĆ, Biljana STOJIMIROVIĆ
Institute of Urology and Nephrology, Clinical Center of Serbia, Belgrade

INTRODUCTION Most of patients with chronic renal failure are affected by normochromic, normocytic anemia caused by different etiological factors. Anemia causes a series of symptoms in chronic renal failure, which can hardly be recognized from the uremic signs. Anemia adds to morbidity and mortality rates in patients affected by advanced chronic renal failure. Blood count partially improves during the first months after starting the chronic renal replacement therapy, in correlation with the quality of depuration program, with extension of erythrocyte lifetime and with hemoconcentration due to reduction of plasma volume. Recent trials found that higher residual renal function (RRF) significantly reduced co-morbidity, the rate and duration of hospitalization and risk of treatment failure.

OBJECTIVE The aim of the study was to follow blood count parameters in 32 patients on chronic continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) during the first six months of treatment, to evaluate the influence of demographic and clinical factors on blood count and RRF, and to examine the correlation between RRF and blood count parameters.

METHOD A total of 32 patients affected by end-stage renal disease of different major cause during the first six months of

CAPD treatment were studied. RRF and blood count were evaluated as well as their relationship during the follow-up.

RESULTS Blood count significantly improved in our patients during the first six months of CAPD treatment even if Hb and HTC failed to reach normal values. Iron serum level slightly decreased because of more abundant erythropoiesis and iron utilization during the first six months of treatment. RRF slightly decreased. After six months of CAPD treatment, the patients with higher RRF had significantly higher Hb, HTC and erythrocyte number and a lot of positive correlations between RRF and anemia markers were observed.

CONCLUSION After 6-month follow-up period, the patients with higher RRF had significantly higher blood count parameters, and several positive correlations between RRF and blood count markers were confirmed.

Key words: peritoneal dialysis; blood count; residual renal function

Nataša JOVANOVIĆ
Gramšijeva, 6/A/21, 11075 Novi Beograd
E-mail: naca@absolutok.net

ОБОСТРАНИ ТУМОРИ ГОРЊЕГ УРОТЕЛИЈУМА

Милан ЂОКИЋ, Дејан ДРАГИЧЕВИЋ, Јован НИКОЛИЋ,
Светомир ДРАГИЋЕВИЋ, Драгана РАДИВОЈЕВИЋ

Институт за урологију и нефрологију, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод У нашој земљи је забележена висока инциденција оболевања од тумора горњег уротелијума, а нарочито у регионима балканске ендемске нефропатије. У овим регионима запажена је и честа појава обостраних тумора, што је изузетно ретко у другим приказима болесника. Код болесника с обостраним туморима потребна је посебна тактика у лечењу.

Циљ рада Циљ рада је био да се прикажу епидемиолошке, патоанатомске, патохистолошке и клиничке одлике обостраних тумора горњег уротелијума и оцене резултати њиховог лечења.

Метод рада Ретроспективно је испитано 12 болесника (пет жена и седам мушкараца) с обостраним туморима горњег уротелијума који су лечени од 1992. до 1996. године према епидемиолошким, клиничким, патоанатомским и патохистолошким одликама, врсти хируршког лечења и успеху лечења.

Резултати У посматраном периоду обостраност тумора горњег уротелијума је дијагностикована код 8,2% испитаника. Од 12 болесника 11 их је било из региона балканске ендемске нефропатије. Инсуфицијенција рада бубрега је утврђена код 66% болесника. Обостраност тумора је била скоро подједнако симултана и сукцесивна (7:5). Радикално хируршко лечење (тотална нефроуретеректомија) примењено је на девет бубрега код девет болесника, а конзервирајуће операције су урађене на 15 бубрега код 12 болесника. Резултати лечења су процењени на основу ипсилатералног рецидива и стопе петогодишњег преживљавања. Рецидив је значајно зависио од стадијума тумора и степена малигнитета ($p < 0,05$), не од врсте хируршког конзервирајућег лечења, а забележен је код 26,6% испитаника. Петогодишње преживљавање је било 58,33%. Главни узрок смрти био је везан за даљу еволуцију тумора, рецидив, односно дисеминацију тумора, а код једног болесника у питању су биле компликације инсуфицијенције рада бубрега.

Закључак У нашој земљи обострани тумори горњег уротелијума се јављају код значајног броја особа и углавном су праћени инсуфицијенцијом рада бубрега. Успех лечења пре свега зависи од степена малигнитета и стадијума тумора, а не од избора хируршког метода у конзервирајућем поступку, мада и инсуфицијенција рада бубрега, односно њене компликације представљају значајан фактор ризика за болеснике с овим обољењем.

Кључне речи: обострани тумори горњег уротелијума; балканска ендемска нефропатија; инсуфицијенција рада бубрега; конзервирајуће операције

УВОД

У нашој земљи, према подацима из литературе, тумори горњег уротелијума се јављају са високом инциденцијом у регионима балканске ендемске нефропатије (БЕН) или вероватним регионима ендемске нефропатије (ВБЕН) [1, 2]. У овим регионима је инциденција тумора око стотину пута већа него у другим регионима [1]. Слични подаци се наводе и у другим балканским земљама где је забележена БЕН.

Код болесника с туморима горњег уротелијума у нашој земљи често се дијагностикују обострани тумори (8%), али са значајно вишом инциденцијом у регионима БЕН (13%) и ВБЕН (6%), него у другим регионима (3%) [2]. Према анализама ових тумора у другим земљама, утврђена је мала инциденција обостраних тумора, те се обично анализирају појединачни случајеви, док су серије са више случајева обостраних тумора ретке. Једну од највећих серија обостраних тумора горњег уротелијума код 45 болесника из наше земље приказао је Петковић [3].

Туморе горњег уротелијума, поред њихове изразите везаности за одређене регионе (БЕН и ВБЕН) и обостраност, одликује и честа инсуфицијенција рада бубрега. Она се дијагностикује код 36% болесника у тренутку постављања дијагнозе тумора: у региону БЕН код 45% болесника, у региону ВБЕН код 35%, а у другим регионима код 25% болесника [2].

ЦИЉ РАДА

Имајући у виду наведене специфичности тумора горњег уротелијума у нашој земљи, желели смо да испитивањем 12 болесника с обостраним туморима проценимо епидемиолошке, клиничке, патоанатомске и патохистолошке одлике тих тумора. Такође, циљ рада је био и да се оцене резултати лечења болесника с овим обољењем ако се у виду имају две битне одлике које свако лечење чине деликатним – обостраност тумора и инсуфицијенција рада бубрега.

МЕТОД РАДА

Рад представља ретроспективно испитивање 12 болесника с обостраним туморима уротракта који су лечени од 1992. до 1996. године. У том периоду лечена су укупно 143 болесника с туморима горњег уротелијума, пре чему болесници с обостраним тумором чине 8,2% целе серије. Испитивање је обухватило: епидемиолошке одлике тумора – дистрибуцију тумора према полу, просечну старост болесника, место рођења (региони БЕН или други), затим клиничке одлике, које обухватају анамнестичке податке, начин постављања дијагнозе, функцију бубрега, обостраност у времену (сукцесивна или симултана), и патоанатомске и патохистолошке одлике – локализацију тумора,

удруженост с туморима бешике, стадијум развића тумора и степен малигнитета. Посебно су процењени примењена терапија, врста хируршког лечења, настанак рецидива у односу на степен малигнитета, стадијум тумора и врста примењене операције. Успешност лечења је изражена стопом петогодишњег преживљавања и анализом узрока смрти.

У статистичкој обради података коришћени су: χ^2 -тест, Студентов t -тест, Спирманова (*Spearman*) корелација непараметарских вредности, анализа варијансе (*one-way*), коефицијент варијације (CV), средња вредност, медијана и стандардна девијација.

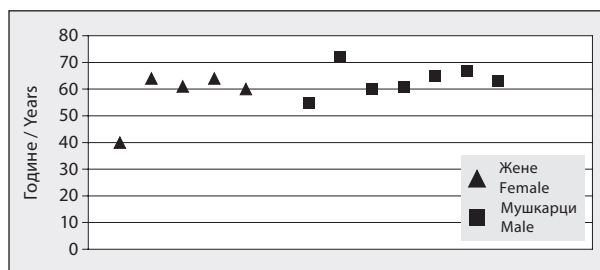
РЕЗУЛТАТИ

Епидемиолошке одлике

Од 12 испитаника било је пет жена и седам мушкараца. Жене су у просеку биле старе $57,8 \pm 10,11$ година, а мушкарци $63,28 \pm 5,03$ године. Најмлађа болесница је имала 40 година у тренутку постављања дијагнозе, а најстарија 64 године, док је најмлађи мушкарац имао 55 година, а најстарији 72 године. Средње животно доба за целу групу било је $61 \pm 7,83$ године. Према просечној старости, мушкарци су били статистички високо значајно старији од жена – $t=3,533$; $p<0,01$ (Графикон 1).

Када је реч о дистрибуцији према полу испитаника, није било статистичке разлике ($\chi^2=0,382$; $p>0,05$), односно утврђена је подједнака инциденција обо страних тумора код испитаника оба пола.

Анализа места рођења за сваког болесника је показала да је 11 испитаника било из региона БЕН, а само је један мушкарац из другог региона. Утврђена је висока статистичка значајност у погледу утицаја географског региона на настанак обо страних тумора ($\chi^2=7,831$; $p<0,01$).



ГРАФИКОН 1. Дистрибуција болесника по полу и старости.
GRAPH 1. Gender and age distribution of patients.

Клинички подаци

Код седам болесника (58%) макроскопска хематурија је била разлог јављања на преглед и постављања дијагнозе тумора горњег уротелијума, док је код пет болесника тумор откривен на контролним прегледима после већ урађене операције: код четири болесника после операције због тумора горњег уротелијума са друге стране, а код једног после операције тумора бешике, тј. трансуретралне ресекције (ТУР). Код свих испитаника дијагноза је постављена рендгенским контрастним снимањем (интравенском урогра-

фијом – ИВУ, ретроградном уретеропијелографијом и антеградном пијелографијом). Анамнестички подаци, од којих је, свакако, најважнији податак о макроскопској хематурији, и контролни прегледи после хируршког лечења због тумора уротелијума били су подједнако значајни у откривању обо страних тумора горњег уротелијума ($\chi^2=0,333$; $p>0,05$).

Обостраност тумора дијагностикована је у истом тренутку на обе стране уротракта (синхрона обо страност) код седам болесника, док је код пет болесника утврђена сукцесивна обо страност. Није забележена статистички значајна разлика у инциденцији синхроних и сукцесивних обо страних тумора ($\chi^2=0,333$; $p>0,05$).

Код пет болесника са сукцесивном обо страном тумора, код којих је урађена радикална интервенција на једној страни уротракта, време до откривања тумора на другој страни било је од шест до 18 месеци (6, 7, 12, 15 и 18 месеци), са просечним периодом од 11,6 месеци ($SD=4,587$; медијана 12 месеци; $CV>30\%$). У статистичком смислу, реч је о хетерогеној групи, те је време настанка новог тумора на другој страни уротракта врло различито.

У тренутку постављања дијагнозе код четири болесника је утврђена нормална функција бубрега, а вредности креатинемije су биле мање од $130 \mu\text{mol/l}$. Код шест болесника ниво креатинина у серуму је био повишен (до $200 \mu\text{mol/l}$), а код два болесника већи од $200 \mu\text{mol/l}$. Ни код једног болесника није утврђена терминална инсуфицијенција рада бубрега, која би захтевала хемодијализу. Дакле, инсуфицијенција бубрега је дијагностикована код осам болесника, односно код две трећине (66,6%), што је статистички високо значајно – $\chi^2=13,33$; $p<0,01$.

Патоанатомске и патохистолошке одлике

Анализом 24 пијелокаликсна система и уретера код 12 испитаника уочено је да је највећи број тумора био на уретеру (15 јединица), а на пијелокаликсном систему на девет јединица, што представља високо значајну разлику ($\chi^2=15,00$; $p<0,01$). Ни код једног болесника није било двоструке локализације тумора, тј. и на уретру и на пијелокаликсном систему.

Тумори мокраћне бешике удружени са туморима горњег уротелијума утврђени су код два болесника, код једног пре и у тренутку постављања дијагнозе тумора горњег уротелијума, а код једног у тренутку постављања дијагнозе тумора горњег уротелијума. Удруженост тумора бешике са тумором горњег уротелијума је статистички значајна ($\chi^2=5,333$; $p<0,05$). У оба случаја тумори су били суперфицијалне природе, а лечени су конзервирајућим поступком за бешику – електроресекцијом (ТУР).

Сви тумори горњег уротелијума били су интермедијарни карциноми, а код једног болесника уочени су и знаци сквамозне метаплазије тумора. Постоперациона патоанатомска и патохистолошка анализа је показала стадијум и степен малигнитета који су се код неких болесника разликовали од хируршке процене: код четири болесника утврђен је виши стадијум и виши степен малигнитета него што је про-

ТАБЕЛА 1. Стадијум и степен малигнитета тумора.
TABLE 1. Tumor stage and grade.

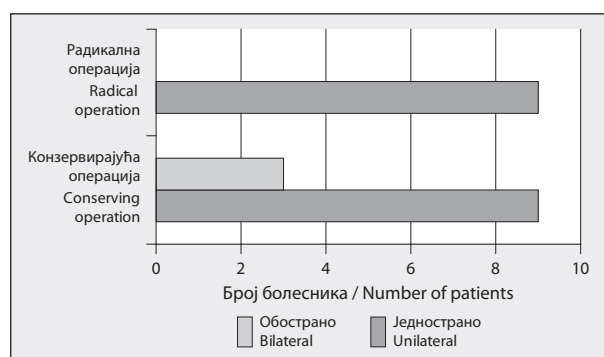
Параметар Parameter	Стадијум тумора Tumor stage			Степен малигнитета тумора Tumor grade		
	pT1	pT2	pT3	I	II	III
Број бубрежних јединица Number of kidney units	4	7	4	2	12	1

цењено на операцији – тумор pT3 стадијума, од којих један и трећег степена малигнитета (Табела 1). Са високом значајношћу заступљени су и стадијум pT2 ($\chi^2=12,00$; $p<0,01$) и други степен малигнитета ($p<0,01$).

Лечење

Код три болесника конзервирајућа операција је примењена обострано, а код девет болесника с једне стране, док је са друге урађена радикална операција – тотална нефроуретеректомија. Радикална операција је код пет болесника урађена пре постављања дијагнозе тумора с друге стране, где је реч била о сукцесивној или метахроној обостраности, а код четири болесника, код којих је дијагностикована синхрона обостраност тумора, непосредно пре конзервирајуће операције (код једног болесника) или непосредно после операције (код три болесника) (Графикон 2). Индикације за радикалне операције су биле засноване на патоанатомским и патохистолошким принципима: код пет болесника мултиплост тумора на захваћеној страни, а код четири инфилтрациони стадијум тумора T3 и величина тумора од најмање 3 cm, са локализацијом у уретеру и консекутивном дилатацијом ПК система и тешким оштећењем функције бубрега.

Посебно су анализиране конзервирајуће операције урађене на 15 бубрега код 12 болесника. У питању су били тумори пречника до 2 cm с узаном базом и неизмењеном околином, неизраженог инфилтрационог раста и малог малигног потенцијала. Код 12 бубрега забележени су уједно и солитарни тумори, а код три тумора на уретеру уочена су по два мала тумора описаних особина, која су била у блиском односу, тј. на истој локализацији. Избор операције (радикална или конзервирајућа) високо значајно је зави-



ГРАФИКОН 2. Операције урађене на једној страни и на обе стране.
GRAPH 2. Unilateralism and bilateralism of performed procedures.

ТАБЕЛА 2. Операције код болесника с обостраним тумором.
TABLE 2. Operations in patients with bilateral tumors.

Операција Operation	Број бубрежних јединица Number of kidney units	Број болесника Number of patients
Радикална – тотална нефроуретеректомија Radical – total nephroureterectomy	9	9
Конзервирајуће операције Conservative operations		
<i>Ablatio tu pyeli</i>	3	3
<i>Ablatio tu ureteris</i>	4	3
<i>Resectio pyeli</i>	3	3
<i>Resectio ureteris</i>	5	3

сио од индикација, патоанатомских и патохистолошких одлика ($p=0,875$; $p<0,01$).

Као конзервирајући поступци коришћене су аблација тумора (туморектомија) и ресекција уротракта са тумором, те његова реконструкција. Урађено је укупно осам туморектомија и седам ресекција уротракта с реконструкцијом (Табела 2). Интраоперационих и постоперационих компликација није било.

Резултат лечења

После хируршког лечења болесници су надгледани од пет до десет година, у просеку $86\pm 17,09$ месеци. Током тог периода рецидив болести се јавио код четири болесника, односно на четири бубрега од 15 код којих је урађена конзервирајућа операција (26,6%). Код осталих болесника (73%,4%) рецидив је забележен током 12 месеци од операције. Болесници без рецидива представљају статистички значајан део ($\chi^2=17,821$; $p<0,05$). Просечно време јављања рецидива било је 7,25 месеци (медијана 6,5 месеци; $SD=2,947$; $CV>30\%$), што показује да је време настанка рецидива у посматраном периоду било различито, али релативно кратко после операције.

Код једног болесника с рецидивом тумора на уретеру поново је урађена конзервирајућа операција јер се реч била о малом површном тумору, а овај болесник је четири године после друге операције без новог рецидива. Код три болесника у другом акту урађена је нефроуретеректомија и болесници су упућени на хемодијализу. Код свих болесника јавио се истострани рецидив, односно тумор на страни уротракта где је рађена конзервирајућа операција. Резултати анализе настанка рецидива тумора према врсти конзервирајуће операције приказани су у табели 3. Настанак рецидива према врсти конзервирајуће операције не показује значајну разлику ($F=0,693$; $p>0,05$).

Настанак рецидива је, према стадијуму тумора, био различит (Табела 4). Високо је значајна веза између рецидива и стадијума тумора: код тумора вишег стадијума већа је учесталост рецидива ($p=0,925$; $p<0,01$).

Резултати анализе настанка рецидива према степеном малигнитета тумора приказани су у табели 5. Уочено је да је рецидив високо значајно у вези са степеном малигнитета: што је виши степен малигните-

ТАБЕЛА 3. Рецидив према типу операције.
TABLE 3. Relapse according to the type of operation.

Операција Operation	Број болесника Number of patients	Рецидив Relapse
<i>Ablatio tu pyeli</i>	3	1
<i>Ablatio tu ureteris</i>	4	2
<i>Resectio pyeli</i>	3	0
<i>Resectio ureteris</i>	5	1
Укупно Total	15	4 (26.6%)

ТАБЕЛА 4. Рецидив према стадијуму тумора.
TABLE 4. Relapse according to the stage.

Стадијум Stage	Број болесника Number of patients	Рецидив Relapse
<i>pT1</i>	4	1
<i>pT2</i>	7	1
<i>pT3</i>	4	2
Укупно Total	15	4 (26.6%)

та тумора, већа је инциденција настанка рецидива ($p=0,936$; $p<0,01$).

Петогодишње преживљавање забележено је код седам болесника (58,33%) и утврђено је да се не разликује значајно од леталитета (6:4). Код три болесника узрок смрти је био рецидив на страни радикалне интервенције, а примарни тумор је био *pT3*, *N2*, *Mo* и његова даља дисеминација. Код једног болесника узрок смрти су биле метастазе на јетри откривене шест месеци од операције, а тумор је квалификован као *pT2*, *No*, *Mo*. Један болесник је умро од компликација на хемодијализи пошто је после конзервирајуће операције на једином бубрегу и рецидива обављена радикална интервенција а болесник упућен на хемодијализу. Код три преминула болесника тумор је био трећег степена малигнитета, код једног другог, а код једног првог (Табела 6). Доминантан узрок смрти био је рецидив тумора ($\chi^2=5,241$; $p<0,05$).

ТАБЕЛА 5. Рецидив према степену малигнитета тумора.
TABLE 5. Relapse according to the grade.

Степен малигнитета Tumor grade	Број болесника Number of patients	Рецидив Relapse
<i>I</i>	2	0
<i>II</i>	13	3
<i>III</i>	1	1
Укупно Total	15	4 (26.6%)

ТАБЕЛА 6. Леталитет код болесника с обостраним тумором.
TABLE 6. Mortality of the operated bilateral tumor patients.

Узрок смрти Cause of death	Број смртних исхода Number of lethal outcome
Локални рецидив Local relapse	3
Вишеструке метастазе Multiple metastases	1
Компликације хемодијализе Complications of hemodialysis	1
Укупно Total	5 (41.6%)

ДИСКУСИЈА

Тумори горњег уротелијума код наших болесника често су праћени инсуфицијенцијом рада бубрега, а одликује их и обостраност [1-4]. Обостраност тумора горњег уротелијума је у другим земљама мала: 2% [5], 2,5% [6], 1,86% [7], 2,3% [8], 3,8% [9]. У ранијој анализи болесника с туморима горњег уротелијума у нашој земљи обострани тумори су дијагностиковани код 8% испитаника [2], што је у сагласности са садашњим налазом од 8,2%. Међутим, тумори горњег уротелијума код наших болесника су под јаким утицајем географског фактора, као, уосталом, и у још неким земљама Балкана (Босна и Херцеговина, Румунија, Бугарска). Наиме, у овим земљама постоје региони с ендемском балканском нефропатијом (БЕН), где је инциденција тумора и сто пута већа него у другим регионима. Новија саопштења бугарских аутора постављају сумњу у даљу везу тумора горњег уротелијума и ендемске нефропатије: од 29 болесника с тумором лечених у последњем периоду, само четири су била из региона БЕН [10]. Слична веза тумора горњег уротелијума и одређеног терена забележена је и у раду аутора из Тајвана, где већина болесника долази из ендемског подручја. Чак 88% болесника с туморима горњег уротелијума је из јужног дела земље [11, 12]. И настанак обостраних тумора је значајно веће у регионима БЕН и вероватним регионима ендемске нефропатије (ВБЕН). Тако је у ранијој анализи болесника из Југославије показано да је проценат ових тумора у регионима БЕН 13%, у ВБЕН 6%, а у другим регионима 2% [2]. Од 12 наших болесника, 11 их је из региона БЕН.

Друга важна одлика болесника из Југославије је честа инсуфицијенција рада бубрега, а посебно код болесника с обостраним туморима. У истраживањима других аутора инсуфицијенција рада бубрега се ретко наводи, ако се изузму она где се истовремено испитује и неки облик нефропатије. Инсуфицијенција бубрега се тако дијагностикује код болесника с туморима удруженим с аналгезном нефропатијом, где је узрок нефропатије токсично дејство неких биљака (*Aristolochia fangchi*), или код дуге примене циклофосамида [13-16]. У ранијим испитивањима инсуфицијенција рада бубрега се помиње код Блума (*Bloom*) и сарадника [17], без посебне везе са било којим обликом нефропатије. Укратко, инсуфицијенција рада бубрега се јавља, пре свега, код болесника код којих су тумори у вези са неким обликом интерстицијумске хроничне нефропатије (токсична, балканска, аналгезна). Тада се дијагностикују интерстицијумске промене на бубрезима, удружене с туморима горњег уротелијума.

У првим испитивањима болесника у Југославији наводи се висок проценат инсуфицијенције рада бубрега: 60% у регионима БЕН и 40% у другим регионима [1]. У испитивању из 1999. године код 766 болесника инсуфицијенција бубрега је дијагностикована код 45% болесника из региона БЕН, 35% из ВБЕН и 25% из других региона [2]. У нашој анализи обостраних тумора инсуфицијенција бубрега са бележи у изузетно високом проценту, било као почетна или изразита, код две трећине болесника (66,6%). Како је

11 од 12 испитаника било из региона БЕН, јасан је доминантан утицај географског фактора и на настанак обостраности тумора и на настанак инсуфицијенције рада бубрега. Може се претпоставити да је обостраност тумора у вези с интензивним утицајем ноксе у регионима која доводи и до изразитог оштећења паренхима бубрега, али је инсуфицијенција потенцијално и у вези с обостраним опструкционим ефектом који дају обострани тумори.

Дистрибуција према полу (пет жена и седам мушкараца) одговара општој дистрибуцији код болесника у нашој земљи (1:1), са чешћим захватањем жена у подручјима БЕН, а мушкараца у другим подручјима [2], што је потпуно различито у већини других испитивања, где су мушкарци значајно више захваћени: од 2,9:1 [18], 3,4:1 [5], до 6,7: 1 [8], сем на Тајвану, где жене нешто чешће оболевају (1,3:1) [12]. У испитивањима тумора који су удружени с познатим ноксима – код анализног абзуса, биљне нефропатије (нефропатије „кинеског биља”), циклофосфамидске нефропатије – однос полова је у сразмери с изложеношћу токсичном агенсу [13-16, 19, 20]. Сличност болесника с туморима горњег уротелијума из наше земље и оних из Тајвана је двострука: у ендемичности и дистрибуцији према полу.

Када је у питању просечна старост болесника, жене су биле млађе него мушкарци, што се разликује од ранијих резултата забележених у великој серији болесника из Југославије. Ипак, с обзиром на број болесника, ово треба схватити условно. У другим истраживањима просечна старост се не приказује посебно за жене и мушкарце, али се наводи да је за све испитанике, независно од пола, између 60 и 70 година [5, 8]. У испитивању у које је укључено 766 болесника из Југославије [2], просечна старост испитаника је била нижа.

Занимљиво је да је хематурија била подједнако значајна за постављање дијагнозе обостраног тумора колико и систематске повремене контроле болесника већ оперисаних од тумора уротракта, што још једном истиче неопходност спровођења ових прегледа. Ово је значајно не само због сукцесивне обостраности тумора горњег уротелијума, већ и због тумора мокраћне бешике, који могу настати када и тумори горњег уротелијума. Локализација тумора на уретеру је била најчешћа код испитаника наше студије, што није у складу с испитивањима других аутора, где је најчешћа локализација била на пијелокаликсном систему, па онда уретеру. И релативно мала учесталост тумора мокраћне бешике (16%) разликује нашу серију болесника с обостраним туморима од других серија, где је учесталост много већа: 36,4% [6], 41,6% [21], 43,2% [22], 50% [23]. Разлог за ово може бити у краткој преклиничкој еволуцији тумора горњег уротелијума. Наиме, откривање почетних облика тумора на другој страни уротракта код сукцесивне обостраности на основу систематских контрола после хируршког лечења тумора скраћује преклиничку еволуцију тумора горњег уротелијума. Чини се логичним да се тумори бешике јављају чешће код тумора горњег уротелијума са дугом еволуцијом, на основу њихове каналикулне дисеминације.

Карциноми прелазног епитела су типични код наших болесника. Платоцелуларни карциноми се изу-

зетно ретко бележе код болесника у Југославији [2], аденокарциноми још ређе, тако да су и у овој серији одабраних болесника с обостраним туморима само код једног уочени знаци сквамозне метаплазије. Ово је разумљиво с обзиром на то да код наших болесника, као предиспонирајући фактор, није дијагностикована хронична иритација, као што је калкулоза, инфекција, већ је уочена везаност тумора за регионе са балканском ендемском нефропатијом.

Тумор на супротној страни уротракта се јављао без уочљиве статистичке правилности. Реч је о хетерогеној појави у временском смислу, али се, свакако, може закључити да је најкритичнији период првих 18 месеци надгледања болесника, у којем су откривени сви болесници са сукцесивном обостраношћу тумора. Ово несумњиво истиче потребу честих контрола оперисаних болесника, нарочито током раног периода. Стога постоје изгледи да се тумор на супротној страни уротракта открије у раној фази развоја, што даје могућност за примену конзервирајућих операција.

Код девет болесника је с једне стране урађена радикална интервенција – тотална нефроуретеректомија. Индикације су биле патоанатомске и патохистолошке: висок степен малигнитета тумора, висок стадијум тумора, тешко оштећење бубрега на тој страни. Код три болесника је било могуће обавити конзервирајућу операцију на обе стране, јер су управо патохистолошки и патоанатомски услови то дозвољавали, као и код осталих девет болесника где је на једној страни урађена конзервирајућа операција. Ипак, код четири болесника с тумором *pT3*, од којих је један тумор био и трећег степена малигнитета, одлука да се уради конзервирајућа операција донета је на основу лоше процене стадијума и патохистолошких одлика тумора, односно њиховог потцењивања. Резултат ових операција је, како се показало, био лош.

Стадијум *pT2* и други степен малигнитета су најчешћи налаз код тумора где је примењена конзервирајућа операција. Тумори вишег стадијума (*pT3*) и вишег степена малигнитета (трећи степен) нису били погодни за конзервирајуће хируршко лечење. Конзервирајуће операције урађене на туморима *pT3* имале су консекутиван рецидив на два од четири бубрега. Рецидив је настао и код јединог тумора трећег степена малигнитета. Рецидиви су забележени у релативно кратком периоду после операције (сви у првих 12 месеци), што још једном истиче неопходност ригорозних контрола у овом периоду. Контроле су потребније пре због настанка рецидива, који се јавио код 26,6% наших испитаника, него због евентуалне обостраности, која је забележена код 8,2% њих. У серијама других аутора истострани рецидив је забележен код 13,6% [24], 23% [25] и 38,6% [22] болесника.

Настанак рецидива статистички не показује зависност од примењене хируршке интервенције (туморектомија или ресекција дела уротракта са тумором), што је вероватно последица адекватног избора хируршког поступка: за екстензивнији тумор екстензивнији хируршки захват, и обрнуто. Рецидив је несумњиво био у врло израженој вези са степеном малигнитета тумора и стадијумом његовог развића.

Преживљавање болесника током петогодишњег периода било је 58,33%, што је у складу с наводи-ма других аутора и њиховим серијама испитаника с туморима горњег уротелијума свих локализација: 39,5% [17], 57% [22], 69% [23]. Резултати ранијих студија у Југославији су показали да је петогодишње преживљавање болесника после конзервирајуће операције 67% [4]. Имајући у виду чињеницу да је реч била о обостраним туморима, код две трећине болесника с инсуфицијенцијом рада бубрега и два болесника с тумором бешике лошија стопа петогодишњег преживљавања је разумљива.

Узрок смрти код четири од пет болесника био је тумор, развој рецидива или метастаза, али без значаја нису ни компликације инсуфицијенције рада бубрега, која је у великој мери одликовала стање наших болесника, често стварајући дилему у избору хируршког поступка: конзервирајућу операцију код недовољно повољних патоанатомских и патохистолошких одлика тумора или радикалну хируршку интервенцију. Због непредвидљивости настанка сукцесивне обостраности или инсуфицијенције бубрега код тумора дијагностикованог на једној страни уро-тракта, тежили смо конзервирајућем хируршком лечењу према селективним индикацијама: мали тумор, низак стадијум и низак степен малигнитета, посебно код младих болесника.

ЗАКЉУЧАК

Обостраност тумора горњег уротелијума у нашој земљи и даље се дијагностикује код значајног броја болесника, посебно у ендемским подручјима, а праћена је и инсуфицијенцијом рада бубрега код такође великог броја оболелих особа. Ово оправдава тежњу да се увек примени конзервирајућа операција када патоанатомске и патохистолошке одлике тумора то дозвољавају. Два најзначајнија фактора за успешност лечења су степен малигнитета и стадијум тумора, док је избор хируршког поступка у нашем истраживању био без значаја. Резултати лечења ових болесника у нашој студији су компарабилни с резултатима других аутора који су испитивали болеснике с туморима горњег уротелијума, а које нису „оптерећене” великим процентом обостраних тумора и инсуфицијенцијом бубрега.

ЛИТЕРАТУРА

1. Petković SD. Epidemiology and treatment of renal pelvic and ureteral tumours. *J Urol* 1975; 114: 858-65.
2. Djokic M, Hadži-Djokic J, Nikolic J, Dragicevic D, Radivojevic D. Comparison of upper urinary tract tumors in the region of Balkan endemic nephropathy with urothelial tumors observed in other

- regions. *Progrès en Urologie* 1999; 61-8.
3. Petkovic SD. Treatment of bilateral renal pelvic and ureteral tumors. A review of 45 cases. *Eur Urol* 1978; 4(6):397-400.
4. Djokic M, Hadži-Djokic J, Nikolic J, Dragicevic D, Durutovic O, Radivojevic D. Upper urinary tract tumours: results of conservative surgery. *Progrès en Urologie* 2001; 11:1231-8.
5. Mazeman E. Tumeurs de la voie excrétrice haute. Considérations générale, étiopathogénie et modalités d'extension. In: *Journées Urologiques de Necker*. Paris: Masson; 1981. p.1-9.
6. Krogh J, Kvist E, Rye B. Transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: prognostic variables and postoperative recurrences. *Br J Urol* 1991; 67(1):32-6.
7. Yokoyama M, Kawai K, Shoji F, et al. Treatment in 50 cases of transitional cell carcinoma in renal pelvis and ureter. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 1990; 81(7):1031-8.
8. Loze JF, Ducassou J, Hermanowicz M, Serment G, Richaud C. Tumors of the upper urinary tract. Analysis of a series of 85 cases. *J Urol (Paris)* 1984; 90(2):111-6.
9. Munoz VD, Rebassa LM, Hidalgo PF, et al. Tumors of the upper urinary tract: epidemiology, clinical, and diagnosis. *Arch Esp Urol* 1998; 51(10):983-9.
10. Panchev P, Kumanov H, Yanev K. Urothelial tumors versus "endemic" nephropathy – myth or reality? *Khirurgia (Sofia)* 1998; 53(6):44-6.
11. Chiang PH, Huang MS, Tsai CJK, Tsai EM, Huang CH, Chiang CP. Transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter in Taiwan. DNA analysis by flow cytometry. *Cancer* 1993; 71(12): 3988-92.
12. Chou YH, Huang CH. Unusual clinical presentation of upper urothelial carcinoma in Taiwan. *Cancer* 1999; 85(6):1342-4.
13. Angervall L, Bengtsson U, Zetterlund CG, Zsigmond M. Renal pelvic carcinoma in a Swedish district with abuse of a phenacetin-containing drug. *Br J Urol* 1969; 41:401-7.
14. Palvio DH, Andersen JC, Falk E. Transitional cell tumors of the renal pelvis and ureter associated with capillarosclerosis indicating analgesic abuse. *Cancer* 1987; 59(5):972-6.
15. Nortier JL, Martinez MC, Schmeiser HH, et al. Urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb (*Aristolochia fangchi*). *N Eng J Med* 2000; 8:1686-92.
16. Yoshimura N, Kanda H, Suzuki R, et al. Cyclophosphamide-induced renal pelvic tumor-a case report. *Hinyokika Kiyo* 2000; 46(3):177-8.
17. Bloom NA, Vidone RA, Lytton B. Primary carcinoma of the ureter. A report of 102 cases. *J Urol* 1970; 103:590-8.
18. Ebisui K, Nakagawa S, Takada H, et al. Clinical evaluation on renal pelvis and ureteral tumors. *Hinyokika Kiyo* 1994; 40(3):201-8.
19. Bengtsson U, Angervall L, Ekman H, Lehmann L. Transitional cell tumors of the renal pelvis in analgesic abusers. *Scand J Urol Nephrol* 1968; 2:145-50.
20. Cosyns JP, Jadoul M, Squifflet JP, Wese FX, Van Ypersele de Strihou C. Urothelial lesion in Chinese-herb nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:1011-5.
21. Sugano O, Shouji N, Horigome T, Uchi K, Katou H. A clinical study of associated bladder tumor in patients with renal pelvic and ureteral tumor. *Nippon Hinyokika Zasshi* 1995; 86(8):1383-7.
22. Elliott DS, Blute ML, Patterson DE, Bergstralh EJ, Segura JW. Long-term follow-up of endoscopically treated upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Urology* 1996; 47(6):819-25.
23. Arrizabalaga MM, Diez RJM, Garcia GJI, et al. Urothelial carcinoma of the upper urinary tract. Survival and prognostic factors. *Arch Esp Urol* 1998; 51(3):243-51.
24. Munoz VD, Rebassa LM, Hidalgo PF, et al. Upper urinary tract tumors: results of treatment and follow-up. *Arch Esp Urol* 1999; 52: 333-41.
25. Raciopi M, D'Addessi A, Alcini A, Destito A, Alcini E. Clinical review of 100 consecutive surgically treated patients with upper urinary tract transitional tumours. *Br J urol* 1997; 80(5):707-11.

BILATERAL TUMORS OF THE UPPER UROTHELIUM

Milan ĐOKIĆ, Dejan DRAGIČEVIĆ, Jovan NIKOLIĆ, Svetomir DRAGIČEVIĆ, Dragana RADIVOJEVIĆ
Institute of Urology and Nephrology, Clinical Center of Serbia, Belgrade

INTRODUCTION The incidence of tumors of the upper urothelium is high in our country, apart from their relation to specific regions (BEN and PBEN) and their frequent bilateralism. Bilateral forms are present in significant percentage and are followed, in most cases, by renal failure, which speaks in favor of conservative surgery, if possible.

OBJECTIVE The aim of the study was to present epidemiological, pathoanatomical and clinical characteristics of bilateral tumors of the upper urothelium and evaluate the results of their treatment.

METHOD Our retrospective study analyzed 12 patients with bilateral tumors of the upper urothelium who were treated in the period from 1992 to 1996, according to their epidemiological, clinical, pathoanatomical and pathohistological characteristics, type of surgical treatment and relevant success.

RESULTS In the observed period, bilateral tumors of the upper urothelium were found in 8.2% of our patients. In the group of 12 patients, 5 females and 7 males, 11 cases were from the region of Balkan Endemic Nephropathy (BEN). Renal failure was recorded in high percentage (66%). Radical surgical treatment - total nephroureterectomy was performed in 9 kidney units,

and conservative operation in 15 units. Relapse significantly depended on tumor stage and grade, not on type of surgical treatment in the majority of cases. Five-year survival was 58.33%; major cause of death was associated with further evolution of tumor, recurrence and tumor dissemination, respectively, while renal failure complications were the cause of death in one case.

CONCLUSION The success of treatment mainly depends on tumor stage and grade and not on type of surgical method in conservative treatment, but renal failure and its complications are an important risk factor in these patients.

Key words: bilateral tumors of the upper urothelium; Balkan endemic nephropathy; renal failure; conservative surgery

Milan R. ĐOKIĆ
Institut za urologiju i nefrologiju
Klinički centar Srbije
Resavska 51, 11000 Beograd
Tel.: 011 688 553
E-mail: m2909d@eunet.yu

УЛОГА КОНТРАСТНЕ СОНОХИСТЕРОГРАФИЈЕ У ПРЕВЕНЦИЈИ И РАНОМ ОТКРИВАЊУ ПРЕМАЛИГНИХ И МАЛИГНИХ ОБОЉЕЊА ЕНДОМЕТРИЈУМА

Милена ЗАМУРОВИЋ, Павле СРБИНОВИЋ, Јована ПЕТРОВИЋ

Гинеколошко-акушерска клиника „Народни фронт”, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Ова студија показује значај контрастне сонохистерографије у превенцији и раном дијагностиковању патолошких промена ендометријума код болесница са симптомима болести и код оних код којих симптома нема.

Циљ рада Циљ рада је био да се покаже значај контрастне сонохистерографије у правовременом откривању и лечењу премалигних и малигних обољења ендометријума.

Метод рада Испитивањем су обухваћене 104 болеснице које су упућене на преглед ултразвуком, када је индикована контрастна сонохистерографија због сумње на патолошке промене ендометријума. После примене контрастне сонохистерографије код свих испитаница су урађени експлорациона киретажа и хистопатолошки преглед добијеног материјала.

Резултати Примена контрастне сонохистерографије у нашем истраживању помогла је у откривању и правовременом лечењу 30,8% болесница с премалигним и малигним обољењима ендометријума (23,2% премалигних и 7,6% малигних), од којих је чак 27,9% њих било без тегоба. Тегобе, попут метрорагије и болова у малој карлици, имало је 72,1% болесница, од којих је 43,3% већ киретирано једном или више пута из истог разлога. Добијени резултати јасно указују на значај извођења и коришћења контрастне сонохистерографије у раном дијагностиковању промена ендометријума и њиховом адекватном лечењу.

Закључак Претходно извођење контрастне сонохистерографије значајно повећава сензитивност метода и олакшава примену инвазивне дијагностике, смањује број „непотребних” киретажа и остварује позитиван ефекат цене лечења и користи (тзв. *cost--benefit effect*), како за болесницу, тако и за здравство у целини.

Кључне речи: контрастна сонохистерографија; нерегуларно кривављење; ендометријумски полип

УВОД

Иако је број лезија ендометријума велики, клинички симптоми које изазивају различита патолошка стања утерусне мукозе су оскудни. Основни симптом је кривављење из утеруса, чији узрок може бити читав низ патолошких и патофизиолошких поремећаја у организму, које је потребно открити како би се применило одговарајуће етиолошко лечење. Развој савремених дијагностичких метода омогућио је рано откривање узрока кривављења из утеруса у релативно кратком периоду.

Тзв. златни стандард је раније представљала инвазивна дијагностика, која је углавном подразумевала киретажу утерусног кавума или биопсију ендометријума, а, према мишљењу неких аутора, и хистеректомију, после које је постављана дефинитивна дијагноза. Временом се, међутим, показало да ови стандардни поступци имају и мана. Наиме, према извештајима из литературе, киретажа кавума утеруса има 2-6% лажно негативних резултата. Она представља, практично, „слепи” поступак, а према неким извештајима, код 60% жена стварно се киретира мање од половине утерусног кавума [1]. Управо због тога постоје ограничења у дијагностиковању фокалних лезија ендометријума, које могу изазвати кривављење (на пример, полипи), а могу бити и потенцијално жариште за развој малигнитета.

Постоје многа истраживања која истичу вредност и клинички значај неинвазивних дијагностичких метода, првенствено контрастне сонохистерографије [2, 3]. Прелиминарна истраживања поредила су дијагностичку вредност контрастне сонохистерографије, као неинвазивног метода, с инвазивним дијаг-

ностичким методима – киретажом и хируршком хистероскопијом. Показало се да контрастна сонохистерографија има стопроцентну сензитивност, специфичност од 78%, позитивну предиктивну вредност од 67% и стопроцентну негативну предиктивну вредност [4]. Треба напоменути да је, према резултатима ових студија, проценат лажно негативних резултата после киретаже утерусног кавума 3-6%, за хистероскопију 3%, а за контрастну сонохистерографију само 0,6%.

Контрастна сонохистерографија је дијагностички метод који омогућава визуелизацију зидова утерусног кавума, сагледавање дебљине и свих осталих ултразвучних параметара појединачних листова ендометријума [5, 6]. Раздвајање листова ендометријума после убризгавања течности омогућава јасну визуелизацију, описивање и препознавање евентуалне патолошке промене утерусне мукозе. После интервенције, уколико је потребно, поставља се индикација за инвазивну дијагностику, која је знањем о локализацији промене знатно олакшана. Такође, претходним извођењем контрастне сонохистерографије повећава се сензитивност инвазивне дијагностике, што доприноси правовременом дијагностиковању патолошке промене ендометријума. То је нарочито важно ако су у питању премалигне и малигне промене. Зато се слободно може рећи да контрастна сонохистерографија, као једноставан и минимално инвазиван дијагностички поступак, практично без стварања компликација, има велики значај у откривању и правовременом дијагностиковању лезија ендометријума, нарочито фокалних, које могу имати премалигни или малигни потенцијал.

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се покаже улога контрастне сонохистерографије у правовременом откривању и лечењу премалигнух и малигнух обољења ендометријума.

МЕТОД РАДА

Испитивањем су обухваћене 104 болеснице, старости од 27 до 78 година, које су се јавиле на ултразвучни преглед у Гинеколошко-акушерској клиници „Народни фронт“ у Београду током 2003. и 2004. године. Код свих болесница најпре је урађен преглед абдомена ултразвуком (конвексном сондом од 3,5 MHz), потом трансвагинални ултразвучни преглед (трансвагиналном сондом од 5 MHz), а затим је постављена индикација за контрастну сонохистерографију. Као контрастно средство коришћен је стерилан физиолошки раствор, који је убризгаван кроз сонохистерографски катетер претходно постављен кроз цервиксни канал у утерусни кавум. Потом је вршено пажљиво испитивање утерусног кавума трансвагиналном сондом, те ултразвучно дијагностиковање евентуалних патолошких промена у ендометријумском и субендометријумском слоју утеруса. После примене контрастне сонохистерографије код свих испитаница су обављени експлорациона киретажа и хистопатолошки преглед добијеног материјала.

Подаци потребни за статистичку анализу добијени су анкетирањем испитаница (анамнестички подаци), из налаза после трансвагиналног прегледа ултразвуком, налаза после примене контрастне сонохистерографије и из резултата хистопатолошког прегледа материјала добијеног експлорационом киретажом. Статистички метод је обухватио дефинисање статистичког узорка, сређивање података, статистичко описивање и анализу.

РЕЗУЛТАТИ

Од укупно 104 испитанице, у пременопаузног периоду било их је 24 (23,1%), у перименопаузног 11 (10,6%), док је жена у постменопаузи било највише – 69 (66,4%); од њих је у сенијуму било 19 жена (18,3%). Главне тегобе због којих су се болеснице јављале на преглед биле су нерегуларно утерусно крвављење и болови у малој карлици (75 болесница; 72,1%), док се 29 асимптоматских испитаница (27,9%) јавило на контролни преглед. На периоде нерегуларних крвављења у пременопаузног периоду, односно периоде оскудних крвављења у постменопаузи жалило се 64,4% испитаница, од којих је, осим крвављења, болове у малој карлици имало 17,3% болесница.

После извођења контрастне сонохистерографије постављена је дијагноза ендометријумског полипа код 75% болесница (Слике 1a и 1b) и субмукозног миома код 7,7% болесница (Слике 2a и 2b), неједнака дебљина ендометријума уочена је код 3,8% испитаница (Слика 3), веома танак ендометријум утврђен је код 5,8% болесница, нејасан налаз добијен је у 1% случајева.



СЛИКА 1a. Суспектан ендометријумски полип (трансвагинални ултрасонограм).

FIGURE 1a. Suspected endometrial polyp (transvaginal ultrasonogram).



СЛИКА 1b. Ендометријумски полип (контрастни сонохистерограм).

FIGURE 1b. Endometrial polyp (contrast sonohysterogram).



СЛИКА 2a. Суспектан субмукозни миом (трансвагинални ултрасонограм).

FIGURE 2a. Suspected submucous myoma (transvaginal ultrasonogram).



СЛИКА 2b. Субмукозни миом (контрастни сонохистерограм).
FIGURE 2b. Submucous myoma (contrast sonohysterogram).



СЛИКА 3. Неједнака дебљина ендометријума (трансвагинални ултрасонограм).
FIGURE 3. Uneven endometrial thickness (transvaginal ultrasonogram).

ва, док је диференцијалнодијагностички проблем између субмукозног миома и ендометријумског полипа забележен код 4,8% испитаница. Контрастна сонографија није успела код 1,9% болесница (Табела 1).

Хистопатолошким прегледом материјала добијеног експлорационом киретажом код 69,2% испитаница потврђене су бенигне лезије, код 23,2% премалигне лезије, а код 7,6% малигна обољења. Од бенигних патолошких промена, које су биле узрок метрорагија, код 52,9% болесница утврђени су ендометријумски полипи, док је код 16,3% испитаница забележена ендометријумска атрофија (крв, мукус и оскудни делови базалног ендометријума). Премалигни и малигни потенцијал имале су ћелије неких ендометријумских полипа, ендометријумских жлезда у околини полипа, као и делови ендометријума уочени као неједнака дебљина ендометријума после убризгавања контраста, а хистопатолошки су дијагностиковани као карцином ендометријума, микроинвазивни карцином грлића материце, сложена хиперплазија ендометријума с атипичијом или без ње. Тако су од премалигних промена дијагностиковане следеће: ендометријумски полип са сложеном хиперплазијом код 7,7% болесница, ендометријумски полип са сложеном нетипичном хиперплазијом код 5,8%, ендометријумски полип са простом нетипичном хиперплазијом код 2,9%, проста хиперплазија с атипичијом код 2,9%, слика дисплазије код 1%, сумња на атипичију код 1,9% и полип тубе утерине с атипичијом код 1% испитаница. Од малигних обољења дијагностикован је карцином ендометријума у околини ендометријумског полипа, односно карцином грлића материце у цервиксном каналу, удружен с налазом ендометријумског полипа и просте нетипичне хиперплазије код по 3,8% испитаница.

ТАБЕЛА 1. Контрастна сонохистерографија – СИС.
TABLE 1. Contrast sonohysterography – SIS.

СИС SIS	Број болесница Number of patients	%
Ендометријумски полип Endometrial polyp	78	75.0
Субмукозни миом Submucous myoma	8	7.7
Неједнака дебљина ендометријума Uneven endometrial thickness	4	3.8
Танак ендометријум Atrophic endometrium	6	5.8
Миом или полип Myoma or polyp	5	4.8
Нејасан налаз Inconclusive result	1	1.0
Није успео СИС Failed SIS	2	2.9
Укупно Total	104	100.0

тријумски полип са простом нетипичном хиперплазијом код 2,9%, проста хиперплазија с атипичијом код 2,9%, слика дисплазије код 1%, сумња на атипичију код 1,9% и полип тубе утерине с атипичијом код 1% испитаница. Од малигних обољења дијагностикован је карцином ендометријума у околини ендометријумског полипа, односно карцином грлића материце у цервиксном каналу, удружен с налазом ендометријумског полипа и просте нетипичне хиперплазије код по 3,8% испитаница.

ДИСКУСИЈА

Нови светски трендови уводе у гинеколошку праксу многе методе за рано откривање малигних и потенцијално малигних, односно премалигних обољења. С обзиром на могућност јасне визуелизације појединачних листова ендометријума, те њихове ултразвучне анализе (уз коришћење колор доплер анализе у одређеним случајевима), контрастна сонохистерографија је данас у западним земљама добила значајно место у откривању фокалних потенцијално малигних обољења ендометријума, посебно код жена у перименопаузи и постменопаузи, као и у постављању индикација за инвазивну дијагностику, киретажу или хируршку хистероскопију, а у појединим случајевима и за хистеректомију [7].

Истраживање Брајткопфа (*Breitkopf*) и сарадника [8] је показало да свака пета жена одлази код гинеколога због нерегуларног крвављења из утеруса. Ова крвављења представљају индикацију за гинеколошку операцију код 25% болесница, будући да су патолошке промене ендометријума повезане с малигнитетом. Ово истраживање је такође показало да су нерегуларна крвављења честа и код наших жена и да су она главна тегоба због које се код гинеколога упутило 64,4% испитаница, од којих је у постменопаузном периоду било 66,35% њих (од тога у сенијуму 18,27%), када свако крвављење из утеруса изазива сумњу на најтежи облик ендометријумских промена и индикује примену инвазивних дијагностичких метода.

Примена контрастне сонохистерографије у нашем истраживању помогла је откривању и правовременом лечењу чак 30,8% болесница код којих су се у утерусу криле премалигне и малигне лезије ендометријума и ендоцервикса, а дијагностиковане су хистолошким прегледом материјала добијеног фракционираном експлорационом киретажом, која је урађена после контрастног сонохистерографског прегледа. Узимајући у обзир чињеницу да је због истих тегоба претходно киретирано чак 43,3% болесница, али да хистопатолошки налаз није указивао на патолошке промене ендометријума (што се оправдава чињеницом да је киретажа „слепа“ процедура којом фокалне лезије могу остати недијагностиковане), види се значај извођења контрастне сонохистерографије, којом се јасно визуелизују оба листа ендометријума, промене у њиховој дебљини, ехогености и текстури и омогућава тачна локализација фокалне промене, која потенцијално може имати премалигне или малигне цитолошке одлике.

Напомињући да је, према истраживању Наса (Nass) и сарадника [9] из 2003. године, укупна дијагностичка тачност контрастне сонохистерографије – посматрајући целокупну ендометријумску патологију – 90,6%, а сензитивност метода у дијагностиковању фокалних лезија ендометријума стопроцентна, може се истаћи значај примене контрастне сонохистерографије у раном откривању патолошких промена ендометријума повезаних с малигнитетом, како код болесница са симптомима, тако и код болесница код којих не постоје симптоми обољења.

Истраживања наших аутора су показала да је сензитивност метода за дијагностиковање ендометријумских полипа висока (92,86%), а да је нешто нижа за субмукозне миоме (77,78%), да је специфичност метода за откривање ендометријумских полипа 98,54%, да је позитивна предиктивна вредност 87,5%, а негативна 89,58%. За субмукозне миоме ове вредности су биле следеће: специфичност – 98,86%, позитивна предиктивна вредност – 87,50%, а негативна предиктивна вредност – 97,75% [10]. Подаци о дијагностичкој тачности метода добијени у истраживањима домаћих аутора врло су слични подацима из стране литературе [10]. У западним земљама овај метод се већ увелико примењује у дијагностиковању фокалних лезија ендометријума с обзиром на своје високе дијагностичке могућности и ефекат цене лечења и користи за болеснице (тзв. *cost-benefit effect*), док код нас тек треба да нађе своје место у рутинској гинеколошкој пракси.

ЗАКЉУЧАК

Контрастна сонохистерографија је минимално инвазиван, једноставан и јефтин амбулантни дијагностички поступак, који не захтева болничко лечење болеснице, док компликација практично нема. Стога је треба примењивати у свим случајевима нејасног ултразвучног налаза на ендометријуму, било да је реч о болесницама са симптомима обољења или болесницама код којих симптома нема. Претходно извођење контрастне сонохистерографије значајно повећава сензитивност инвазивног дијагностичког метода и олакшава његову примену, с обзиром на знање о постојању и тачној локализацији фокалне ендометријумске промене. С друге стране, значајно се смањује број „непотребних“ киретажа, чиме се такође остварује позитиван ефекат цене лечења и користи, како за болесницу, тако и за здравство у целини. На крају, слободно се може предложити да контрастна сонохистерографија и код нас постане део рутинског дијагностичког поступка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gull B, Carlsson SA, Karlsson B, Ylöstalo P, Milsom I, Granberg S. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with post-menopausal bleeding: Is it always necessary to perform an endometrial biopsy? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182(3):509-15.
2. Guven MA, Bese T, Demirkiran F. Comparison of hydrosoneography and transvaginal ultrasonography in the detection of intracavitary pathologies in women with abnormal uterine bleeding. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14(1):57-63.
3. Berridge DL, Winter TC. Saline infusion sonohysterography: technique, indications, and imaging findings. *J Ultrasound Med* 2004; 23(1):97-112.
4. Williams DC, Christopher D, Marshburn BP, Paul B. A prospective study of transvaginal hydrosoneography in the evaluation of abnormal uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179(2):292-8.
5. American College of Obstetrics and Gynecologist Tecnology Assessment. Saline infusion sonohysterography. *Int J Gynaecol Obstet* 2004; 84(1):95-8.
6. Goldstein SR. Saline infusion sonohysterography for the patient with abnormal bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:574-80.
7. Pasrija S, Trivedi SS, Narula MK. Prospective study of saline infusion sonohysterography in evaluation of perimenopausal and postmenopausal women with abnormal uterine bleeding. *J Obstet Gynaecol Res* 2004; 30(1):27-33.
8. Breitkopf D, Goldstein SR, Seeds JW. ACOG Committee on Gynecologic Practice. ACOG technology assessment in obstetrics and gynecology. Saline infusion sonohysterography. *Obstet Gynecol* 2003; 102(3):659-62.
9. Nass DM, Oz U, Ozer C. Diagnostic value of sonohysterography in the evaluation of submucosal fibroids and endometrial polyps. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2003; 43(6):448-52.
10. Zamurović M. Dijagnostički značaj kontrastne sonohisterografije u evaluaciji bolesnica sa endometrijalnim lezijama [rad uže specijalizacije iz ultrazvuka u kliničkoj medicini]. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2004.

ROLE OF HYDROSONOGRAPHY IN PREVENTION AND SCREENING OF PREMALIGNANT AND MALIGNANT ENDOMETRIAL DISEASE

Milena ZAMUROVIĆ, Pavle SRBINIĆ, Jovana PETROVIĆ
Clinic of Gynecology and Obstetrics "Narodni front", Belgrade

INTRODUCTION The study emphasizes the significance of hydrosonography in prevention and early diagnostics of endometrial pathology.

OBJECTIVE To express the significance of hydrosonography in relation to timely detection and treatment of premalignant and malignant endometrial disease.

METHOD Our study included 104 patients referred to transvaginal sonography, after which hydrosonography was recommended in order to obtain precise visualization of the endometrium because of suspected endometrial pathology. After hydrosonography, dilatation and curettage with endometrial biopsy were performed in all patients. Biopsy specimens were histologically analyzed.

RESULTS The application of contrast sonography described in our research helped diagnose and timely treat as many as 30.8% of patients suffering from premalignant and malignant endometrial disease (23.2% of premalignant and 7.6% of malignant). Discomforts (bleeding and pelvic pain) occurred in 72.1% of patients, out of whom 43.3% had already undergone curettage once or more than once because of the same or simi-

lar symptoms, while 27.9% of cases presented for regular control, i.e. they were symptom free. The obtained results clearly emphasized the significance of application of contrast sonohysterography as a method for timely detection of endometrial pathology and its adequate treatment.

CONCLUSION The study shows that application of contrast sonohysterography before exploratory curettage significantly facilitates the use of invasive diagnostics and improves accuracy and validity of the obtained results, especially in cases of endometrial focal changes; consequently, it is also possible to achieve positive cost – benefit effect.

Key words: hydrosonography; irregular bleeding; endometrial polyp

Milena ZAMUROVIĆ
Bulevar Nikole Tesle 50/4, 11070 Novi Beograd
Tel.: 011 673 344
E-mail: misha@net.yu

РЕЗУЛТАТИ ХИРУРШКОГ И НЕХИРУРШКОГ ЛЕЧЕЊА ЧЕКИЋАСТОГ ПРСТА

Бранислав СТАРЧЕВИЋ¹, Марко БУМБАШИРЕВИЋ¹, Александар ЛЕШИЋ¹,
Видосава РАДОЊИЋ², Драган МИРИЋ¹

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

²Институт за анатомију, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Повреда тетива шаке типа чекићастог прста представља губитак континуитета сједињених латералних трака екстензорног апарата изнад дисталног интерфалангног зглоба прста и доводи до типичног флексионог деформитета у дисталном интерфалангном зглобу, који се у литератури назива „чекићасти“ прст (енгл. *mallet finger*).

Циљ рада Циљ рада је био да се прикажу резултати хируршког и нехируршког лечења повреда екстензорне тетиве прстију шаке типа чекићастог прста а затим упореде с резултатима других аутора.

Метод рада Студија је била ретро-проспективна. Испитана су 62 болесника лечена у Институту за ортопедску хирургију и трауматологију и у Ургентном центру Клиничког центра Србије у Београду од 1998. до 2003. године. Болесници су надгледани од 8,3 месеца до 71,7 месеци. Просечно време надгледања било је 28,7 месеци. Током извођења студије испитани су и бележени објективни параметри: пол и старост болесника, доминантност и повређеност шаке, повређеност прста, метод лечења, компликације, недостатак екстензије у дисталном интерфалангном зглобу, флексија и укупан покрет дисталног интерфалангног зглоба. Прикупљени подаци су обрађивани применом χ^2 -теста и Студентовог *t*-теста. Степен поверења је био за $p=0,05$.

Резултати Укупан обим покрета у дисталном интерфалангном зглобу код нехируршки лечених болесника био је $51,9 \pm 6,6$ степени, а код хируршки лечених $48,2 \pm 4,2$ степена. Недостатак екстензије у дисталном интерфалангном зглобу у просеку је био $6,5 \pm 3,3$ степена код нехируршки, а $10,0 \pm 3,2$ степена код хируршки лечених испитаника.

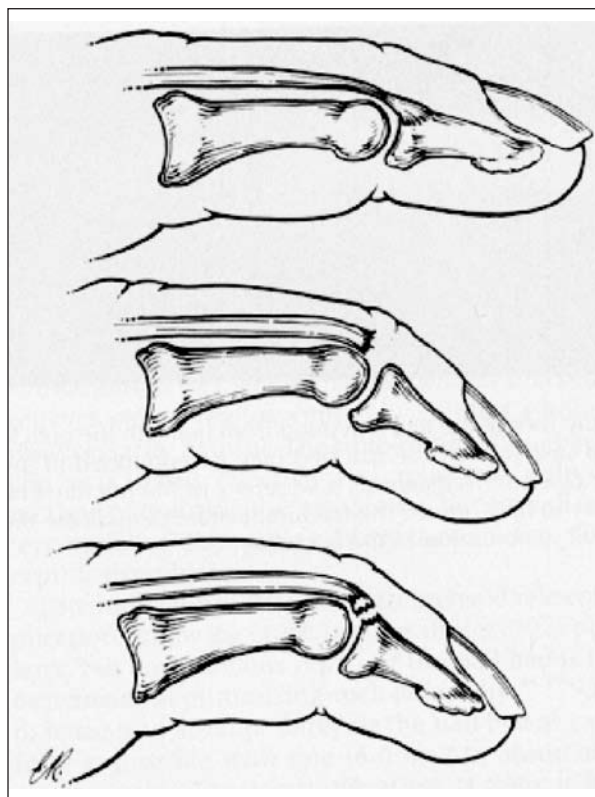
Закључак Резултати студије су потврдили да је нехируршки начин лечења чекићастог прста успешнији од хируршког.

Кључне речи: хируршко лечење; нехируршко лечење; чекићасти прст

УВОД

Повреда тетива шаке типа чекићастог прста представља губитак континуитета сједињених латералних трака екстензорног апарата изнад дисталног интерфалангног зглоба прста и доводи до типичног флексионог деформитета у дисталном интерфалангном зглобу, који се у литератури назива „чекићасти“ прст (енгл. *mallet finger*) [1, 2]. Осим термина „чекићасти прст“, у пракси се користе и синоними *digitus malleus* и *drop finger*. Тада дистални интерфалангни (DIP) зглоб прста поприма варирајући угао флексије и немогућност активне екстензије дисталне фаланге, док је пуна пасивна екстензија дисталне фаланге обично могућа. Такође, код свежих повреда јављају се оток и осетљивост са дорзалне стране дисталног зглоба прста.

Код повреда екстензорног апарата разликују се отворене (перкутане) повреде и затворене (супкутане) повреде [3]. Отворене повреде су ређе, настају најчешће при раду с машинама у пољопривреди и индустрији, у домаћинству при раду с ножем и сл. Затворене повреде су много чешће и настају задесно: при спортским активностима, нарочито с лоптом, али и у домаћинству. Повреде настале у индустрији и пољопривреди често су удружене са другим повредама шаке. У литератури се наводи неколико клиничких подела, али се у пракси најчешће користи Гринова (Green) подела на три типа [4]: тип I – издужена влакна екстензорне тетиве у пределу DIP зглоба без прекида континуитета; тип II – руптура екстензорне тетиве без костног фрагмента; тип III – авулзиони прелом екстензорне тетиве (Слика 1).



СЛИКА 1. Гринова класификација чекићастог прста.
FIGURE 1. Green's classification of mallet finger.

По правилу, повреда, односно руптура екстензорне тетиве настаје дејством индиректне силе на врхов прстију, који су у пуној екстензији, а са екстензор-

ном тетивом у тензији [5]. При том може доћи до пуцања екстензорне тетиве (најчешће) или до авулзије екстензорне тетиве са местом припоја, са мањим или већим костним фрагментом базе дисталног чланка. Прекид континуитета екстензорне тетиве прста може настати не само приликом индиректног удarca о врх прста, већ и приликом пада или запињања врха испруженог прста о препреку. Други механизам повређивања је директан удар на место припоја терминалног дела екстензорне тетиве. Овај механизам повређивања је ређи [6]. До повреде тетиве – што је најређе – може доћи и услед торзије дисталне фаланге [3].

Некада, приликом деловања силе на хиперекстендиран *DIP* зглоб, долази и до одвајања костног дела припоја тетиве на бази дисталне фаланге. Та врста прелома се у литератури назива Бушова (*Busch*) фрактура [7]. Ако костни фрагмент захвати више од једне трећине површине *DIP* зглоба (према наводима неких аутора, и више од једне половине), зглоб постаје нестабилан и долази до сублуксације *DIP* зглоба услед преваге флексорног механизма (апарата) тетиве.

Дијагноза чекићастог прста се поставља на основу анамнезе, клиничког прегледа и рендгенских снимка. У клиничком налазу присутан је бол с локалном осетљивошћу на притисак у пределу *DIP* зглоба, више изражен код повреде екстензорне тетиве удружене с авулзијом костног фрагмента, него код самог пуцања екстензорне тетиве. Присутан је оток у пределу *DIP* зглоба, а величина отока зависи од времена које је протекло од тренутка повреде. Испад функције огледа се у немогућности активне екстензије у *DIP* зглобу, а са могућношћу активне флексије. Стандардним рендгенографским снимцима у два правца добијају се подаци о костном фрагменту, његовој величини и позицији и стању самог *DIP* зглоба у смислу дегенеративних промена.

Лечење чекићастог прста је нехируршко и хируршко. Нехируршки поступци подразумевају примену удлага, ортоза, једноставни су и због тога се широко примењују. Хируршки поступци су фиксација Киршнеровим (*Kirschner*) иглама, фиксација жицом и сатура и тзв. *pull-out* техника.

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се прикажу досадашњи резултати хируршког и нехируршког начина лечења чекићастог прста, анализира успешност лечења овог деформитета а затим ти резултати упореде с резултатима других аутора.

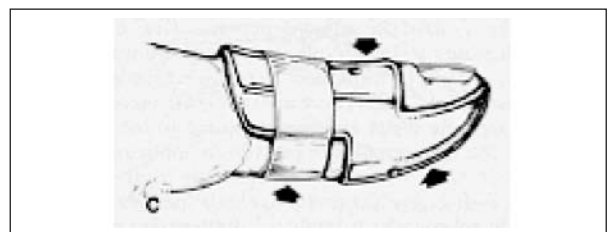
МЕТОД РАДА

Студија је била ретро-проспективна. Испитана су 62 болесника са дијагнозом деформитета типа чекићастог прста без костног фрагмента која су лечена у Институту за ортопедску хирургију и трауматологију и у Ургентном центру Клиничког центра Србије у Београду од 1998. до 2003. године. Испитаници су сврстани у две групе.

Прву групу (А) су чинили болесници који су лечени нехируршким методима. Нехируршко лечење се састојало у ношењу самоконфигуришућих воларних алуминијумских шина обложених сунђером и употребе посебно дизајниране пластичне имобилизације за *DIP* зглоб, тзв. Стакове (*Stack*) удлаге [8], која спречава покрете у *DIP* зглобу, али не и покрете у проксималном интерфалангном (*PIP*) зглобу (Слика 2). Ове удлаге се производе у различитим величинама, у зависности од тога за који је прст намењена. Фиксирање удлаге за прст урађено је фластером. Болесници су носили имобилизацију седам недеља, а после тога још две недеље само ноћу.

Другу групу (В) су чинили болесници који су лечени хируршким методима. Хируршко лечење је подразумевало фиксацију *DIP* зглоба у пуној екстензији Киршнеровом иглом од 1,4 *mm* или 1,8 *mm*, која је увођена преко врха прста непосредно испод плоче нокта [9] (Слика 3). Хируршки су лечени болесници с оштећењем коже, старим повредама и свежим затвореним повредама, али само болесници за које је овај метод био прихватљив. Тенорафија и фиксација Киршнеровом иглом примењена је у само једном случају – када је у питању била директна отворена повреда. Киршнерова игла је уклоњена после седам недеља.

По завршеном лечењу болесници су надгледали најмање осам месеци (од 8,3 месеца до 71,7 месеци). Просечно време надгледања било је $28,7 \pm 16,3$ месеца. Процењивани су недостатак екстензије у *DIP* зглобу и флексија *DIP* зглоба са фиксираним *PIP* зглобом у екстензији. Мерење активних покрета је вршено угломером при фиксираним *PIP* зглобу у пуној екстензији, са прецизношћу од једног степена [10]. Поред тога, одређиван је укупан обим покрета у *DIP* зглобу. Недостатак екстензије израчунат је када се од 180 степени одузме обим покрета флексије. Недостатак екстензије је разврстан у четири категорије



СЛИКА 2. Постављање Стакове удлаге.
FIGURE 2. Stack splint.



СЛИКА 3. Хируршка техника Киршнеровим иглама.
FIGURE 3. Surgical technique by Kirschner wire.

према Краффордској (*Crawford*) класификацији [11]. Дефицит екстензије, угао флексије и обим покрета у *DIP* зглобу изражени су у степенима: одличан (0 степени), добар (1-10 степени), задовољавајући (11-25 степени) и лош (више од 26 степени). Осим ових параметара испитани су и доминантност шаке, повређеност шаке, повређеност прста и компликације. Просечно време надгледања неоперисаних болесника било је $25,9 \pm 16,9$ месеци, а оперисаних $31,4 \pm 13,4$ месеца.

Од 62 лечена болесника 46 је било мушког пола (74,2%). Просечна старост болесника у тренутку јављања лекару после повреде је била $40,4 \pm 11,5$ година. Најмлађи болесник је имао 17, а најстарији 65 година. Болесници су сврстани у три старосне групе. У групи до 30 година било је 10 испитаника (16,1%), у групи од 31 године до 45 година 30 испитаника (48,4%), а у групи од 45 године 22 болесника (35,5%). Просечна старост неоперисаних болесника била је $40,6 \pm 12,5$ година, а оперисаних $39,9 \pm 8,6$ година.

Нехируршки је лечено 46 болесника (30 мушког и 16 женског пола), а хируршки 16 (сви мушког пола). Десноруких болесника је било 56 (90,3%), а леворуких шест (9,7%). Од 56 десноруких испитаника 38 је повредило десну шаку (67,9%), а 18 леву шаку (32,1%), док су сви леворуки испитаници повредили десну шаку (Табела 1). Укупан број повређених десних шака био је 44, а левих 18.

Када је реч о повређеним прстима, 32 болесника су повредила средњи прст (51,6%), 16 домали (25,8%), а 14 мали (22,6%). Код 30 десноруких испитаника (53,6%) повређен је био средњи прст.

Нумерички резултати обрађени су применом Студентовог *t*-теста и χ^2 -теста. Степен поверења је био за $p=0,05$.

ТАБЕЛА 1. Однос доминантне и повређене шаке код испитаника.
TABLE 1. Dominant and injured hand ratio in subjects.

Параметар Parameter		Повређена шака Injured hand		Укупно Total
		Десна Right	Лева Left	
Доминантна шака Dominant hand	Десна Right	38 (67.9%)	18 (32.1%)	56 (100.0%)
	Лева Left	6 (100.0%)	0 (0%)	6 (100.0%)
Укупно Total		44 (71.0%)	18 (29.0%)	62 (100.0%)

РЕЗУЛТАТИ

Сви резултати хируршког и нехируршког лечења процењени су после физикалне рехабилитације. Укупан обим покрета у *DIP* зглобу код нехируршки лечених болесника био је $51,9 \pm 6,6$ степени, а код хируршки лечених $48,2 \pm 4,2$ степена. Недостатак екстензије у *DIP* зглобу у просеку је био $6,5 \pm 3,3$ степена код нехируршки, а $10,0 \pm 3,2$ степена код хируршки лечених испитаника. Флексија *DIP* зглоба мерена је при фиксираном *PIP* зглобу у екстензији. Код наших испитаника недостатак екстензије је, према Краффордској класификацији, био следећи: ни код једног болесника није забележена екстензија од 0 степени, нити

ТАБЕЛА 2. Однос начина лечења и недостатка екстензије код испитаника.

TABLE 2. Treatment method and extension deficit ratio in subjects.

Параметар Parameter		Дефицит екстензије у дисталном интерфаланжном зглобу The extension deficit in the distal interphalangeal joint		Укупно Total
		<10°	11-25°	
Начин лечења Treatment method	Нехируршко Non-surgical	40 (87%)	6 (13.0%)	46 (100.0%)
	Хируршко Surgical	10 (62.5%)	6 (37.5%)	16 (100.0%)
Укупно Total		50 (80.6%)	12 (19.4%)	62 (100.0%)

ТАБЕЛА 3. Однос компликација и недостатка екстензије код испитаника.

TABLE 3. Complications and extension deficit ratio in subjects.

Параметар Parameter		Дефицит екстензије у дисталном интерфаланжном зглобу The extension deficit in the distal interphalangeal joint		Укупно Total
		<10°	11-25°	
Компликације Complications	Не No	48 (88.9%)	6 (11.1%)	54 (100.0%)
	Да Yes	2 (25.0%)	6 (75.0%)	8 (100.0%)
Укупно Total		50 (80.6%)	12 (19.4%)	62 (100.0%)

екстензија већа од 25 степени; код 50 испитаника забележена је екстензија 1-10 степени (80,6%), а код 12 екстензија 11-25 степени (19,4%).

Однос између категорија начина лечења и недостатка екстензије у *DIP* зглобу приказан је у табели 2. Средња вредност недостатка екстензије код нехируршки лечених болесника био је $6,5 \pm 3,3$ степена, а код хируршки лечених $10,0 \pm 3,2$ степена ($p=0,043$; $p<0,05$). Код болесника код којих су компликације остале средња вредност је била 6,7 степени, а код болесника с компликацијама 11,8 степени. Просечна вредност недостатка екстензије код болесника код којих је екстензија била мања од 10 степени била је 5,9 степени, а код болесника с екстензијом већом од 11 степени 13,3 степена.

Од укупног броја испитаника, код осам су забележене компликације (12,9%), и то код по четири испитаника групе А и групе В. Веза између компликација и недостатка екстензије приказана је у табели 3.

ДИСКУСИЈА

Према подацима из литературе, у периоду 1993-2004. године деформитет типа чекићастог прста био је предмет интересовања многих аутора, од којих већина разматра клиничка искуства у вези с начином лечења ове повреде. Наша студија је обухватила 62 испитаника, што је довољан број. Само неколико разматраних аутора испитало је већи број болесника: Абуна (*Abouna*) 100 [2], Шанкар (*Shankar*) и Горинг

(Goring) [12] такође 100, Ворен (Warren) и сарадници [13] 107, а Мос (Moss) и Стајнголд (Steingold) [14] 100 испитаника. У нашем испитивању било је 46 болесника мушког пола (74,2 %) и 16 болесница (25,8%), што је у складу с епидемиолошким подацима који се налазе у литератури, тј. да је број повређених мушкараца био већи од броја повређених жена [4, 6, 15-17].

Када је реч о повређеној шапи, 44 испитаника су повредила десну шаку (71,0%), а 18 леву (29,0%). Десноруких испитаника је било 56 (90,3%), а леворуких шест (9,7%). Чак 67,9% десноруких је повредило десну шаку, док су сви леворуки испитаници такође повредили десну шаку. Применом χ^2 -теста добијена је вредност $p=0,037$ ($p<0,05$). Овако високом проценту повређивања доминантне шаке у прилог говори да је већи број десноруких него леворуких особа, као и да је већа експонираност и употреба десне шаке, што је у складу с налазима Џонса (Jones) и Питерсона (Peterson) [4] и Тетика (Tetik) и Гудемеза (Gudemez) [18].

Испитивањем наших болесника запажено је да је средњи прст повредило 51,6% испитаника, домали 25,8%, а мали 22,6% испитаника. Овако висок проценат повређивања средњег прста може се тумачити његовом дужином, будући да је он најдужи на шапи, а самим тиме и његовом експонираношћу у односу на друге прсте, што је у складу с резултатима Окафора (Okafor) и сарадника [6]. За разлику од њих, Тетик и Гудемез [18] и Симпсон (Simpson) и сарадници [19] наводе висок проценат повређивања малог прста. У нашој студији није забележено повређивање палца и кажипрста код болесника, мада су у литератури посебно описане повреде палца с обзиром на његову важност [20-23].

Лечењем чекићастог прста настоји се повратити првобитна функција повређене екстензорне тетиве, тј. пуна екстензија у DIP зглобу. Окафор и сарадници [6], Фушер (Foucher) и сарадници [24] и други аутори дају предност нехируршком лечењу, док Ричардс (Richards) и сарадници [25] и Накамура (Nakamura) и Нанђо (Nanjo) [26] предност ипак дају хируршком начину лечења. Ови подаци могу навести на закључак да оба начина лечења имају своје предности. Због контрадикторности ових података, потребна је даља процена резултата лечења.

Циљ нехируршког лечења јесте да DIP зглоб одржи у пуној екстензији и при том приближи покидање крајеве терминалне екстензорне тетиве омогућавајући њено зрастање [2, 6, 10, 27-29]. Нехируршки метод омогућава да се тетивни размак, или гап (енгл. gap – размак; јаз; пукотина; отвор), премости оживљивим ткивом, јер је тада губитак екстензије у DIP зглобу минималан. Задовољство болесника исходом лечења, мали број компликација и минималан недостатак екстензије добре су стране нехируршког метода лечења чекићастог прста. Многи аутори предлажу да се током имобилизације проксимални интерфалангни зглоб ослободи и тиме релаксира латерална трака екстензорног апарата [9, 13, 27, 28]. Примена нехируршког начина лечења је код неких болесника праћена нелагодношћу, спадањем и померањем имобилизације. Компликације су веома ретке, а углавном је то мацерација коже услед нехигијене.

Према подацима из литературе, недостатак екстензије од око 10 степени забележен је код 32-85% испитаника [6, 9, 12, 14, 27], док је у нашем испитивању недостатак екстензије DIP зглоба до 10 степени утврђен код 80,6% болесника, од чега код 87,0% испитаника лечених нехируршким методом.

Стерн (Stern) и Каструп (Kastrup) [30] су 1988. године забележили компликације код 53% хируршки лечених болесника, док су оне у нашој студији утврђене код 25,0% болесника. Код два болесника дошло је до миграције Кишнерове игле, код једног до некрозе коже локално око игле, а код једног до инфекције око игле. Компликације су такође забележене код четвори испитаника лечена нехируршким методама (8,7%), а у питању је била мацерација коже. Статистички посматрано, није било значајне разлике ($p=0,110$; $p>0,05$). Испитујући односе између компликација и недостатка екстензије DIP зглоба ($p=0,000$; $p<0,05$), те компликација и исхода лечења ($p=0,027$; $p<0,05$), забележена је статистички значајна разлика у корист болесника лечених нехируршким методама.

Недостатак екстензије DIP зглоба у групи нехируршки лечених испитаника у просеку је био $6,5\pm 3,3$ степена, тј. 87,0% испод 10 степени, а код хируршки лечених $10,0\pm 3,2$ степена, тј. 62,5% испод 10 степени. Применом χ^2 -теста дошли смо до вредности за $p=0,043$ ($p<0,05$), односно утврдили да постоји статички значајна разлика у корист болесника лечених нехируршким методама. У раду је показано да је обим покрета код тих испитаника био $51,9\pm 6,5$ степени, док је код хируршки лечених био $48,2\pm 4,2$ степена. Применом χ^2 -теста утврђено је и да постоји статистички значајна разлика ($p=0,040$; $p<0,05$) опет у корист болесника лечених нехируршким методама.

ЗАКЉУЧАК

Деформитет типа чекићастог прста се превасходно јавља код особа мушког пола (74,2%), најчешће је повредом обухваћена доминантна десна шака (67,9%), а превасходно је захваћен средњи прст (51,6%). Учесталост компликација је знатно већа код болесника лечених хируршким методама (25%) него код болесника лечених нехируршки (8,7%). Како је дефицит екстензије мањи, а обим покрета у дисталном интерфаланжном зглобу већи него код хируршки лечених, може се закључити да је нехируршко лечење прихватљивије од хируршког.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abouna JM, Brown H. The treatment of mallet finger. The results in a series of 148 consecutive cases and a review of the literature. Br J Surg 1968; 55:653-67.
2. Abouna JM. Splint for mallet finger. Br Med J 1965; 1:444.
3. Green PD. Operative hand surgery. 1st ed. USA: Churchill Livingstone Inc; 1982; Vol I, p.520-524; Vol II, p.1458-62.
4. Jones N, Peterson J. Epidemiologic study of the mallet finger deformity. J Hand Surg 1988; 13:334-8.
5. Smith RJ. Balance and kinetics of fingers under normal and pathological conditions. Clin Orthop 1974; 92:104.
6. Okafor B, Mbubaegbu C, Munshi I, Williams DJ. Mallet deformity

- of the finger. Five-year follow-up of conservative treatment. *J Bone Joint Surg* 1997; 79-B:544-7.
7. Busch W. Über den Abriss der Strecksehne von der Phalanx des Nagelgliedes. *Zent bl Chir* 1988; 8:1-5.
 8. Stack HG. A modified splint for mallet finger. *J Bone Joint Surg* 1969; 11-B:263-5.
 9. Rockwood CA, Green DP, Bucholz RW. Rockwood and Green fractures in adults. 3rd ed. Philadelphia: JB Lippincot; 1991. p.447-53.
 10. Servant C, Purkiss S. Examination schemes in general surgery and orthopaedics. London: Greenwich Medical Media Ltd; 1999. p.65-9.
 11. Crawford GP. The molded polythene splint for mallet finger deformities. *J Hand Surg [Am]* 1984; 9:231-7.
 12. Shankar NS, Goring CC. Mallet finger: long-term review of 100 cases. *J R Coll Surg Edinb* 1992; 37:196-8.
 13. Warren RA, Kay NR, Ferguson DG. Mallet finger: comparison between operative and conservative management in those cases failing to be cured by splintage. *J Hand Surg [Br]* 1988; 13:159-60.
 14. Moss JG, Steingold RE. The long-term results of mallet finger injury: A retrospective study of one hundred cases. *Hand* 1983; 15:151-4.
 15. Kronlage SC, Faust D. Open reduction and screw fixation of mallet fractures. *J Hand Surg [Am]* 2004; 29(2):135-8.
 16. Keng HJ, Shin SJ, Kang ES. Complications of operative treatment for mallet fractures of the distal phalanx. *J Hand Surg* 2001; 26-B:28-31.
 17. Yamanaka KS, Sasaki T. Treatment of mallet fractures using compression fixation pins. *J Hand Surg* 1999; 24-B:358-60.
 18. Tetik C, Gudemez E. Modification of the extension block Kirschner wire technique for mallet fractures. *Clin Orthop* 2002; (404):284-90.
 19. Simpson D, McQueen MM, Kumar P. Mallet deformity in sport. *J Hand Surg [Br]* 2001; 26(1):32-3.
 20. De Smet L, Van Ransbeeck H. Mallet thumb. *Acta Orthop Belg* 2003; 69(1):77-8.
 21. Patel MR, Lipson LB, Desai SS. Conservative treatment of mallet thumb. *J Hand Surg [Am]* 1986; 11(1):45-7.
 22. McCarten GM, Bennett CS, Marshall DR. Treatment of mallet thumb. *Aust N Z J Surg* 1986; 56(3):285-6.
 23. Din KM, Meggitt BF. Mallet thumb. *J Bone Joint Surg [Br]* 1983; 65(5):606-7.
 24. Foucher G, Binhamer P, Cange S, et al. Long-term results of splintage for mallet finger. *Int Orthop* 1996; 20(3):129-31.
 25. Richards SD, Kumar G, Booth S, Naqui Z, Murali SR. A model for the conservative management of mallet finger. *J Hand Surg [Am]* 2004; 29(1):61-3.
 26. Nakamura K, Nanjyo B. Reassessment of surgery for mallet finger. *Plastic and Reconstructive Surgery* 1994; 93:141-9.
 27. Lester B, Jeong GK, Perry D, Spero L. A simple effective splinting technique for the mallet finger. *Am J Orthop* 2000; 29(3):202-6.
 28. Evans D, Weightman B. The Pipflex splint for treatment of mallet finger. *J Hand Surg [Br]* 1988; 13:156-8.
 29. Wehbe MS, Schneider LH. Mallet fractures. *J Bone Joint Surg* 1984; 66:658-69.
 30. Stern PJ, Kastrup JJ. Complications and prognosis of treatment of mallet finger. *J Hand Surg [Am]* 1988; 13:329-34.

THE RESULTS OF SURGICAL AND NONSURGICAL TREATMENT OF MALLET FINGER

Branislav STARČEVIĆ¹, Marko BUMBAŠIREVIĆ¹, Aleksandar LEŠIĆ¹, Vidosava RADONJIĆ², Dragan MIRIĆ¹

¹Institute of Orthopedic Surgery and Traumatology, Clinical Center of Serbia, Belgrade;

²Institute of Anatomy, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade

INTRODUCTION The injury of the hand tendon classified as mallet finger presents the loss of continuity of the united lateral band of the extensor apparatus above distal interphalangeal joint, which consequently leads to specific deformity of distal interphalangeal joint which is called mallet (hammer) finger.

OBJECTIVE Our paper had several research objectives: presentation of the existing results of surgical and nonsurgical treatment of mallet finger deformities and comparison of our findings and other authors' results.

METHOD The study was retro-prospective, and analyzed 62 patients treated in the Clinical Center of Serbia in Belgrade (at the Institute of Orthopedic Surgery and Traumatology, and the Emergency Center) in the period 1998 to 2003. The follow up of these patients lasted at least 8 months (from 8.3 months to 71.7 months). An average follow up was 28.7 months. The objective parameters used in the study were as follows: sex, age, dominating hand, hand injury, finger injury, mode of treatment, complications, distal interphalangeal joint flexion and total movement of the distal interphalangeal joint. Collected

data were analyzed by χ^2 -test and Student's t-test. The confidence interval was $p=0.05$.

RESULTS A total range of motion was 51.9 ± 6.6 for nonsurgically treated patients, and 48.2 ± 4.2 degrees for operated patients. Mean extension deficit of the distal interphalangeal joint was 6.5 ± 3.3 for nonsurgical and 10.0 ± 3.2 for operated patients.

CONCLUSION The results confirmed that nonsurgical mode of treatment of mallet finger deformity was much more successful than surgical method of treating the same deformity.

Key words: surgical; nonsurgical treatment; mallet finger

Branislav STARČEVIĆ
Institut za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju
Klinički centar Srbije
Višegradska 26, 11000 Beograd
Tel.: 011 361 7777 / lokal 3517
E-mail: medicusbane@hotmail.com

ДИЈАГНОСТИКОВАЊЕ И ЛЕЧЕЊЕ ХОНДРОБЛАСТОМА: НАША ИСКУСТВА

Слободан СЛАВКОВИЋ¹, Зоран ВУКАШИНОВИЋ¹,
Немања СЛАВКОВИЋ¹, Душко СПАСОВСКИ²

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

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

КРАТАК САДРЖАЈ

У овом раду су анализирани резултати дијагностиковања и лечења болесника са дијагнозом хондробластома који су лечени у Институту за ортопедско-хируршке болести „Бањица“ у Београду. Испитивање је обухватило 30 болесника лечених од 1975. до 2004. године. Подаци о обрађиваном клиничком ентитету добијени су на основу потпуне медицинске документације, клиничког прегледа, радиографских налаза и допунских дијагностичких прегледа. У нашем истраживању тумор је код 63% испитаника био локализован у проксималним епифизама хумеруса и тибије, односно дисталним епифизама бутне кости. Утврђена је већа учесталост лезије код особа мушког пола, најчешће у другој декади. Код свих болесника је обављено патохистолошко потврђивање врсте тумора. Болесници су потом лечени различитим хируршким поступцима, како због примарног тумора, тако и због рецидива. Киретажа и остеопластика аутокалемима и хомокалемима рађена је код 21 болесника, ресекција у блоку код девет болесника, док се лечење код три болесника завршило ампутацијом. Само код једног испитаника је, због настанка рецидива, примењена радиотерапија, после чега је дошло до малигне алтерације. Рецидив болести је утврђен код седам болесника, а код једног чак у два наврата. Код три испитаника (10%) хистолошки је потврђена малигна лезија. Малигни тумор је примарно дијагностикован код једног болесника, док је код друга два малигнитет утврђен тек после рецидива, а лечење завршено потколеном ампутацијом.

Кључне речи: хондробластом; бенигни тумор; малигна алтерација; рецидив

УВОД

Иако је први пут описан давне 1923. године, хондробластом и даље представља један од примера тешкоћа које одликују дијагностиковање и класификовање тумора костију. Наиме, у питању је релативно редак тумор кости који се дуго сматрао искључиво бенигном лезијом, а који највероватније потиче од хондробласта, мада постоје и друге теорије о његовом пореклу. Међутим, после објављивања неколико ретких случајева примарно малигну хондробластома, чак уз дијагностиковање и плућних метастаза, од 1993. године се у класификацији тумора Светске здравствене организације подразумева постојање и малигну хондробластома [1-13] (Слика 1).

Инциденција хондробластома је релативно мала, а јавља се једном на око 100 бенигну тумора кости. У странијој литератури је описано мање од хиљаду случајева, с ретким и малобројним серијама испитаника. Само неколико аутора приказује нешто веће серије болесника [14-20]. У домаћој литератури, пак, засад није позната ниједна публикација о овом тумору.

Типична локализација хондробластома су секундарни осификациони центри, односно епифизе дугих цевастих костију, и то обично с ексцентричном захваћеношћу (Слика 2). Најчешће су захваћени глава хумеруса, кондили фемура и проксималне тибије, али су описане и локализације тумора у пределу главе бутне кости, трирадијантне хрскавице на карлици, на задњим елементима кичмених пршљенова или на костима тарзалног дела стопала. Хондробластом се чешће јавља код особа мушког пола, углавном у другој деценији, тј. у периоду адолесценције (60-70%). Почетни симптоми и знаци болести су неспецифични: јављају се тупи болови различитог ин-



СЛИКА 1. Малигни хондробластом проксималне епифизе хумеруса са пропагацијом у дијафизу и мека ткива.

FIGURE 1. Malignant chondroblastoma of the proximal humeral epiphysis, with propagation to diaphysis and adjacent soft tissue.



СЛИКА 2. Хондробластом талуса: типична ексцентрична локализација.

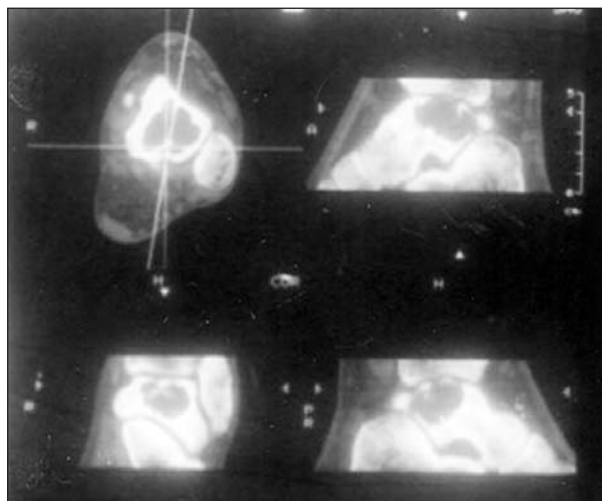
FIGURE 2. Talus chondroblastoma: typical excentric localization.

тензитета у пределу оболелог зглоба и његове околине, уз ограничење покрета у зглобу различитог степена, локални оток, а временом настаје и хипотрофија околне мускулатуре. Палпаторно се такође јавља бол, а некада постоји и зглобни излив.

На радиограму овај тумор се приказује као остеолизна епифизна лезија окружена танком зоном реактивне склерозе, са местимичним зонама мрежасте калцификације. Допунски визуелизациони методи, попут компјутеризоване томографије (СТ) и магнетне резонанције (MR), прецизно одређују изглед и величину промене, однос са физарном хрскавицом и евентуалну меоткивну или зглобну пропагацију тумора (Слика 3). Патохистолошки налаз хондробластома одликују велике полигоналне ћелије, неравномерно распоређене попут мозаика, острвасте групације огромних вишеједарних ћелија и хрскавичавог матрикса различитог степена зрелости са знацима местимичне калцификације (Слика 4).

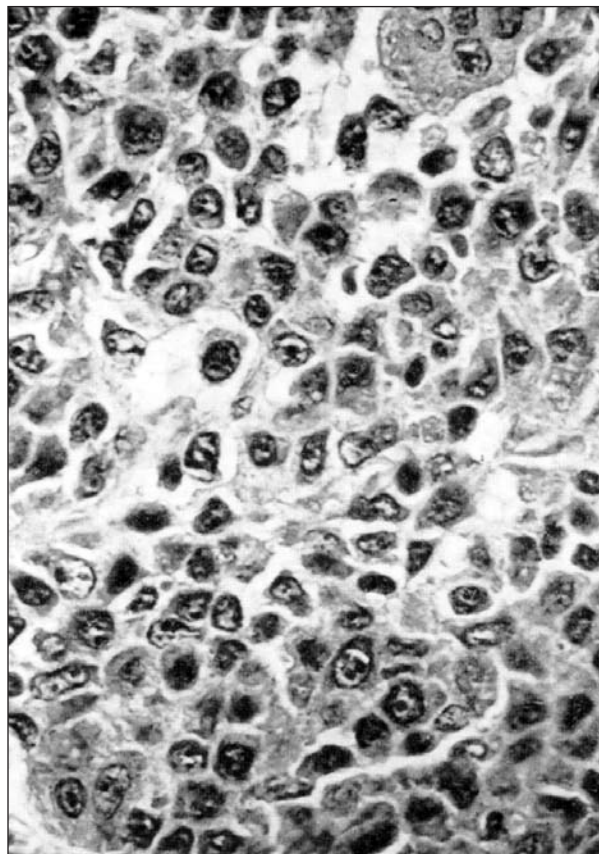
Тумор се најчешће споро развија, али код мањег броја болесника се уочава прогресивна и брза еволуција болести са пропагацијом туморске масе у зглобни простор, метафизу или периартикуларна мека ткива. Такве лезије се сматрају „агресивним” лезијама, а класификују се као трећи степен по Енекингу (*Enneking*) (Слика 5). У таквим случајевима може се уочити убрзана седиментација еритроцита, ретко се повећава ниво алкалне фосфатазе у крви, док су вредности осталих лабораторијских параметара нормалне.

Лечење хондробластома је искључиво хируршко. Сматра се да изоловани интралезиони поступак (киретажа туморске лезије) доводи до рецидива код око 10% болесника, а у случају хондробластома трећег степена и код више од 50% болесника. Када настану екстензивније промене са пропагацијом тумора у мека ткива или зглоб, индикован је радикалнији приступ у смислу тзв. *en block* или потпуне ресекције. Уколико је потврђена малигна природа болести, једини начин лечења је опсежна ресекција „до у здраво” или ампутација, у зависности од патоанатомских клиничких параметара. Хемиотерапија код



СЛИКА 3. Хондробластом талуса – СТ снимак: добро видљива поља калцификације тумора и његова пропагација у талокрурални зглоб.

FIGURE 3. Talus chondroblastoma – CT scan: well visualized fields of calcification, and propagation into the talocrural joint.



СЛИКА 4. Хистолошка слика хондробластома.
FIGURE 4. Histological view of chondroblastoma.



СЛИКА 5. Агресивни хондробластом кондила тибije са пропагацијом у колено и мека ткива.

FIGURE 5. Aggressive chondroblastoma of tibial condyle, with propagation into the joint and soft tissue.

хондробластома није индикована, а радиотерапија је контраиндикована јер носи висок ризик од малигне алтерације.

ЦИЉ РАДА

Циљ овога рада је био да се анализирају и представе резултати дијагностиковања и лечења болесника с дијагнозом хондробластома који су лечени у Институту за ортопедско-хируршке болести „Бањица” у Београду у периоду 1975–2004. године.

МЕТОД РАДА

У раду је приказана група од 30 болесника лечених у Институту за ортопедско-хируршке болести „Бањица” од 1975. до 2004. године, што је посебно значајно у светлу чињенице да до сада о хондробластому нису објављивани радови у домаћој литератури. Сви испитаници су хируршки лечени у овој установи, а патохистолошка дијагноза је постављена у Институту за патологију Медицинског факултета у Београду. Болесници су редовно контролисани током периода од једне године до двадесет седам година после операције, а надгледање је у просеку трајало осам и по година. Примењени су основни дескриптивни статистички методи и приказани резултати различитих видова лечења који су примењивани.

РЕЗУЛТАТИ

Већина наших болесника (83,3%) је била у адолесцентном периоду у време дијагностиковања болести: три болесника су имала између 20 и 30 година, а два болесника су била старија од 30 година. Просечна старост је била 17,4 године, у распону од 10 до 36 година. Међу испитаницима је био 21 мушкарац (70%) и девет жена (30%).

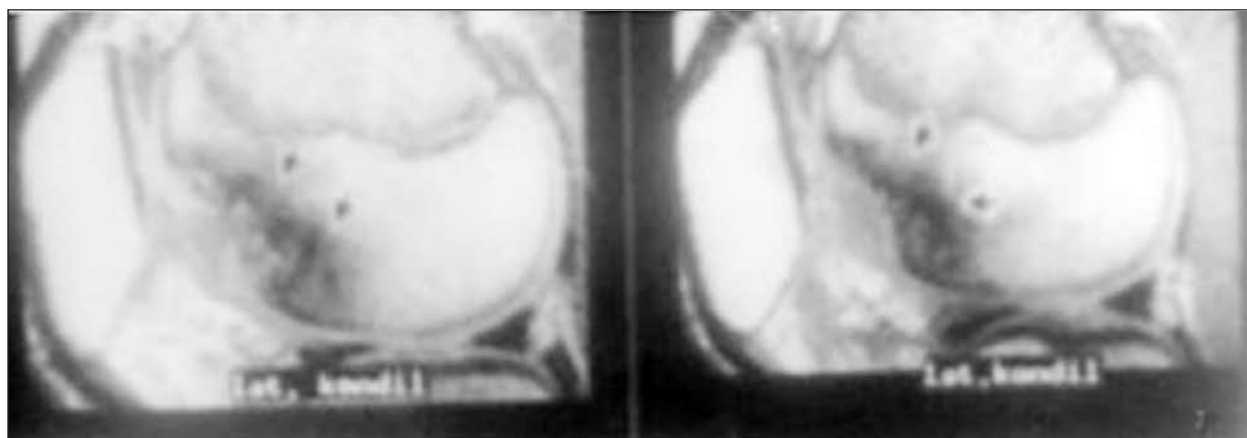
Код свих болесника најзаступљенији симптом је био бол благог до умереног интензитета, који је трајао између два месеца и 36 месеци. Код хондробластома на доњим екстремитетима било је изражено хра-

мање. Скоро код свих болесника уочено је ограничење покрета оболелог зглоба, а код 15 болесника је био очигледан и локални оток. Асимптоматских лезија није било. У зависности од трајања болести, запажен је различит степен хипотрофије регионалне мускулатуре.

У нашем истраживању хондробластоми су били следећих локализација: глава хумеруса код осам болесника (26,67%), горња епифиза тибије код шест болесника (20%), доња епифиза фемура код пет (16,67%), глава фемура и велики трохантер код три (10%), калканеус, талус и кости карлице код по два болесника (6,67%), дистална фибула и дистална фаланга прста шаке код по једног болесника (3,33%). Код пет болесника (16,67%) тумор је, поред епифизе, захватио и метафизу исте кости. Код 22 болесника радиографија тумора је указивала на лезију кости јасно дефинисаних контура, чија је шупљина била испуњена танким преградама. Код седам болесника била су видљива поља појачане калцификације, а код осам је уочен надувен, истањен кортекс са периостном реакцијом и мекоткивном пропагацијом тумора. Код четири болесника (13,33 %) је откривена пенетрација туморске масе у зглоб (Слика 6).

Код свих 30 испитаника дефинитивна дијагноза је постављена хистолошким путем. Код седам болесника (23,33%) хистолошки налаз је, осим на хондробластом, указивао и на анеуризматске костне цисте. Код три болесника постављена је хистолошка дијагноза малигног хондробластома. Код једног болесника он је откривен после прве биопсије, а код преостала два болесника тек на поновљеним биопсијама, односно после рецидива тумора. Клинички ток код ових испитаника је такође говорио у прилог „малигнизацији” тумора. Да Силва (*Da Silva*) и Рајд (*Reid*) [21] наводе да је примарна патохистолошка дијагноза хондробластома у њиховој серији од 42 болесника била погрешна код чак 34% испитаника. Свартс (*Swarts*) и сарадници [22] су уочили ненормалности на хромозомима 5 и 8 код болесника код којих је дијагностикован овај тумор.

У нашем испитивању обављени су хируршки поступци киретаже, остеопластике, ресекције у блоку и ампутације, уз обавезну хистолошку анализу материјала узетог током операције. Киретажа и остеопла-



СЛИКА 6. Пропагација хондробластома из кондила фемура у колено.
FIGURE 6. Propagation of chondroblastoma from femoral condyle into the knee joint.

стика су уређене код 21 болесника: аутокалем је коришћен код шест болесника, а хомокалем из костне банке код осталих 15. Ресекција у блоку је урађена код девет болесника, и то с различитим начинима надокнаде оштећења: код два болесника је обављена локална хондроостеопластика, надокнада оштећења метил-метаакрилатом је изведена такође код два болесника, док је код пет испитаника примењена артродеза. Код три болесника је урађена дистракциона артродеза колена методом Илизарова уз очување дужине екстремитета, а код два Енекингова операција – дезартикулација рамена и скапулохумерусна артродеза помоћу двоструке фибуле (по једном су коришћени аутокалем и хомокалем узет од мајке). Ампутација је урађена код три болесника претходно лечена хируршки и са каснијом појавом рецидива. Код два болесника, код којих је тумор био на прсту шаке и калканеусу, после остеопластике са хомокалемима дошло је до рецидива праћеног егзулцерацијом тумора и тешком секундарном инфекцијом. Болесници су надгледани од седам до девет година, а знакова рецидива болести није било. Код трећег болесника, код којег је тумор дијагностикован у дисталној фибули, после ресекције у блоку примењена је радиотерапија, након чега је, чак у два наврата, дошло до огромног рецидива меког ткива. Поновна биопсија указивала је на малигну алтерацију тумора, а локални налаз је био такав да је индикована потколена ампутација. Болесник се добро адаптирао на потколону протезу, надгледан је више од четири године, а знакова секундарног ширења болести није било.

У нашем испитивању су од тридесет болесника са хондробластомом код три болесника (10%) хистолошки потврђене малигне лезије. Примарно, малигни тумор је дијагностикован код једног болесника, док је код друга два малигнитет утврђен тек после рецидива, и то код једног болесника после рецидива након ресекције и постоперационе радиотерапије. Сва три болесника су надгледана од четири до седам година и за сада код њих нема знакова секундарних малигних промена.

Рецидиви су дијагностиковани код седам испитаника (23,33%), а јавили су се између трећег месеца и шесте године од прве операције. Код пет болесника рецидив је настао после киретаже и остеопластике са хомокалемовима из костне банке. Код два болесника рецидиви су настали после ресекционог хируршког лечења, код болесника са већ утврђеном меко-тивном пропагацијом тумора потврђеном током операције. Сви болесници са поновним хондробластомом су лечени хируршким поступцима: у два наврата је поновљена процедура киретаже и остеопластике с илијачним аутокалемовима, код три болесника је ампутација била једино решење, док су код два болесника урађене опсежна ресекција и артродеза по методу Илизарова. Током вишегодишњег надзора није дошло до нових рецидива. Код свих болесника с поновним туморима урађена је поновна биопсија. Код пет болесника је потврђена дијагноза бенигног хондробластома, док је код два болесника хистолошка анализа указивала на малигну алтерацију.

Надгледањем оперисаних болесника закључено је потпуно излечење код шеснаест болесника (53,33%),

а анатомских или функционалних последица није било. Углавном су у питању били хондробластоми мањих размера, који су били ограничени на епифизе. Код шест болесника (20%) је уочено дискретно ограничење функције оперисаног зглоба, али без икаквог утицаја на животну и радну активност. Код два болесника примењена је Енекингова операција, са задовољавајућим завршним функционалним налазом, уз очување око 60% нормалних амплитуда покрета у раменом зглобу. Код једног од болесника који су лечени ресекцијом у блоку са надокнадом оштећења костним цементом тумор је дијагностикован у фази запустености, са потпуно разореним зглобом колена. Поновљена биопсија није указивала на малигнитет, већ на појачану агресивност хондробластома. Због тога је урађена опсежна ресекција дисталног фемура и проксималне тибије, уз привремену стабилизацију интрамедуларним клином и костним цементом. У каснијим етапама лечења болеснику је уграђен Коцов (Kotz) модуларни систем (Слика 7). Болесник хода без помагала, са флексијом колена од 70 степени. Код два испитаника је примењена артродеза колена по методу Илизарова, са свим последицама које таква операција доноси. Код три болесника (10%) је обављено ампутиционо хируршко лечење. Код ампутације прста болесник се временом адаптирао на тај хендикеп, који му не прави значајније сметње. Код остала два болесника урађена је ампутација потколенице, и они већ годинама користе одговарајуће протезе, на које се су веома добро адаптирали.

ДИСКУСИЈА

Хондробластом је редак тумор. Према регистру Института за ортопедско-хируршке болести „Бачица“, тридесет приказаних болесника представља 1,7% од свих болесника код којих је дијагностикован бенигни тумор у протеклих тридесет година. Тај проценат је компаративан са наводима из литературе. Подаци са Клинике „Мејо“ (Mayo Clinic) показују да је учесталост хондробластома око 1% од свих бенигних неоплазми. Далин (Dahlin) и Ајвинс (Ivins) [20],



СЛИКА 7. Ресекција у блоку проксималног окрајка тибије и уградња Коцовог модулног система.

FIGURE 7. Block resection of proximal tibia, and implantation of Kotz modular system.

као и Шајовиц (*Schajowicz*) и Галардо (*Gallardo*) [15] наводе инциденцију од 1,8%, док Корсато (*Corsato*) и Томано (*Tomano*) [18] објављују податак о 3,7% болесника са хондробластомом.

Нашу групу испитаника су претежно (70%) чинили мушкарци. Увос (*Huvos*) и Маркове (*Marcove*) [19] су у својој студији приказали 140 мушкараца и 77 жена, са односом полова од скоро 2:1. Њихова серија је обухватала и болеснике Далина и Ајвинса [20], као и испитанике Шајовица и Галарда [15]. Корсато и Томано [18] су приказали тридесет болесника, међу којима је било 63,3% мушкараца. Да Силва и Рајд [21] су објавили резултате лечења 42 болесника, од којих су 66,66% били мушкарци.

У нашем испитивању 80% болесника су били адолесценти, тј. у старосној групи између десет и двадесет година. Три болесника (10%) су имала између 20 и 30 година, док су остали болесници били старији од 30 година. Најстарији болесник је у време откривања хондробластома имао 36 година. Према подацима из литературе, 60-70% тумора се открива у другој декади живота. Хондробластом је изузетно редак после педесете године. Рајт (*Wright*) и Шерман (*Sherman*) помињу случај болесника старог седамдесет и три године, али се за асимптоматску туморску промену знало 14 година раније. Шајовиц и Галардо [15] су објавили случај болесника старог 60 година, код којег су тегобе трајале око два месеца. Да Силва и Рајд [21] приказују болеснике од осам и 66 година са дијагностикованим хондробластомом. Он се, међутим, веома ретко јавља пре десете године, док није забележен ниједан случај у узрасту до три године.

У нашој испитиваној групи није уочена ниједна патолошка фрактура. И други аутори наводе да је она ретка компликација: 3,5-5% у студији Увоса и Маркове [19], док Корсато и Томано [18] наводе само један такав случај међу 30 болесника.

Бенигна природа хондробластома је годинама била прихваћена, практично, од свих аутора. У три изузетна случаја, према подацима Холандског комитета за туморе костију, Сирсат (*Sirsat*) и Доктор (*Doctor*) [10] су приметили малигну алтерацију код болесника који су ишли на зрачну терапију. Сличне резултате код два болесника наводе и Хечер (*Hatcher*) и Кембел (*Campbell*) [23]. Роџерс (*Rodgers*) и Манкин (*Mankin*) [13] објављују случај малигне алтерације хондробластома тринаест година после откривања туморске лезије. Болесник је лечен киретажом, а после откривања рецидива болести, и зрачном терапијом. Занимљиво је поменути да су још 1949. године Гехиктер (*Gechikter*) и Копланд (*Copeland*) први објавили доказе о нетипичним облицима хондробластома [1]. Они су препознали једну групу тумора која је склона рецидиву, малигној алтерацији и метастазирању, када је тумор попримао одлике хондросаркома. Њихове сумње су биле детаљно поткрепљене хистолошким налазима, као и клиничком манифестацијом болести. У нашем испитивању дијагностикована су три малигна хондробластома: један примарни, други после рецидива, а трећи после двоструког рецидива и примењене радиотерапије.

Локализације хондробластома на ретким местима су описане углавном као појединачни случајеви,

и то у ребрима [24], пршљенском телу, акромиону, ручју, прстима [25], патели, костима лобање и мандибули [26]. У нашој студији се као врло ретка локализација издваја хондробластом дисталне фаланге прста шаке код дечака узраста од десет година, као и хондробластом у дисталном метафизном делу фибуле код болесника старог тридесет и четири године.

Код болесника код којих није била могућа и реална хируршка радикалност, радиотерапија је примењивана дуго времена. Међутим, недвосмислено је доказано да зрачна терапија може да доведе до малигне алтерације хондробластома [23]. У нашој клиничкој казуистици зрачна терапија је примењена код једног болесника, који је у два наврата имао рецидиве тумора, после чега је хистолошким путем потврђена малигна алтерација. Према томе, последњих деценија је опште прихваћен став да је радиотерапија штетна и опасна у лечењу хондробластома.

Увос и Маркове [19] помињу стопу рецидива од 24% за хистолошки „чисте“ хондробластома и 100% за лезије са хистолошком формацијом хондробластома и анеуризматске цисте. Они су скренули пажњу на то да учесталост рецидива варира и у зависности од начина лечења. Уколико се уради само киретажа, јавља се око 60% рецидива, док се код обављања и киретаже и остеопластике рецидиви јављају код око 25% болесника. Неки аутори наводе да је криохирургија ефикасна у спречавању рецидива, али те тврдње нису поткрепљене адекватним бројем тако лечених болесника. Рамапа (*Ramappa*) и сарадници [2] сматрају да локализација тумора у пределу зглоба кука представља фактор ризика за повећану учесталост рецидива и малигне алтерације.

У нашем испитивању је било седам болесника с рецидивом, што чини 23,33%. Пет болесника је примарно лечено киретажом и остеопластиком хомакемостима из костне банке, док се код два испитаника тумор већ проширио у околна мека ткива. Код четири болесника из ове групе патохистолошки је потврђен хондробластом с елементима тумора огромних ћелија.

ЗАКЉУЧАК

Резултати нашег испитивања оповргавају раније мишљење да је хондробластом бенигна костна лезија. Тумор може – додуше, веома ретко – да буде примарно малигни, али и да доживи секундарну малигну алтерацију. Лечење обавезно треба почети биопсијом и патохистолошким анализом. Затим се, сходно претходном налазу, спроводи хируршко лечење киретажом и остеопластиком, при чему треба бити веома обазрив да не би дошло до контаминације зглоба и околних меких ткива. Овај хируршки поступак се односи на туморе малих димензија који се налазе искључиво у епифизи. Код екстензивнијих лезија или хистопатолошке потврде малигнитета треба применити радикалне ресекционе хируршке поступке.

Боље познавање одлика хондробластома и правовремено дијагностиковање условљавају хитно хируршко лечење малих лезија. На тај начин се избегавају компликоване хируршке интервенције који-

ма се функција оболелог зглоба не може повратити у задовољавајућем обиму. Такође је важно нагласити да је лечење искључиво хируршко, као и да је радиотерапија у лечењу хондробластома контраиндикована.

ЛИТЕРАТУРА

1. Meary R, Abelan R, Forset M, Tomeo B. Benign chondroblastoma of bones. *Rev Chir Orthop* 1975; 61(8):717-33.
2. Ramappa AJ, Lee FYI, Tang P, Carlson JR, Gebhardt MC, Menkin HJ. Chondroblastoma of bone. *J Bone Joint Surg* 2000; 82:1140-8.
3. Tanasković B, Vukašinović Z. Epidemiološke karakteristike hondrosarkoma. X kongres Udruženja ortopeda i traumatologa Jugoslavije sa međunarodnim učešćem. Zagreb; 1990. p.162.
4. Tanasković B, Mitrović M, Atanacković M, Sbutega B, Djordjević M, Vukašinović Z. Epidemiološke, kliničke i terapijske karakteristike primarnih malignih tumora kosti i mekih tkiva. XXII kancerološka nedelja. Beograd; 1985. p.30.
5. Tanasković B, Jovanović V, Vukašinović Z, Aleksić V, Matić D. Neki redji maligni tumori lokomotornog aparata u registru „Banjica”. XXVI kancerološka nedelja. Beograd; 1989. p.120.
6. Mitrović M, Sbutega B, Vukašinović Z. Primary and secondary malignant bone and soft tissue tumors. *Research in Cancer Epidemiology*. Lyon: WHO; 1991. p.1138.
7. Vukašinović Z. Tumori koštanozglobnog sistema. In: Vukašinović Z, editor. *Dečja ortopedija*. Beograd: IOHB „Banjica”; 1999. p.171-81.
8. Lešić A, Vukašinović Z, Bumbaširević M: Tumori koštanozglobnog sistema. In: Vukašinović Z, editor. *Opšta ortopedija*. Beograd: IOHB „Banjica”; 2002. p.381-425.
9. Wirman JA, Crissman JD, Aron BF. Metastatic chondroblastoma. Report of a case treated with radiotherapy. *Cancer* 1979; 44:87-93.
10. Sirsat MV, Doctor VM. Benign chondroblastoma of bone. Report of case of malignant transformation. *J Bone Joint Surg* 1970; 52:741-5.
11. Bhatti A, Mahmood A, Minhas MS, Mehboob G. Frequency, presentation and postintervention prognosis of chondroblastoma. *J Coll Physicians Surg Pak* 2003; 13(11):644-8.
12. Accadbled F, Brouchet A, Salmeron F, et al. Recurrent aggressive chondroblastoma: two cases and a review of the literature. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 2001; 87(7):718-23.
13. Rodgers WB, Mankin HJ. Metastatic malignant chondroblastoma. *Am J Orthop* 1996; 25:846-9.
14. MacLeod RA, Beabout JW. The roentgenographic features of chondroblastoma. *Am J Roentgenol* 1973; 118:464-71.
15. Schajowicz F, Gallardo H. Epiphyseal chondroblastoma of bone. A clinicopathological study of sixty-nine cases. *J Bone Joint Surg* 1970; 52:205-26.
16. Springfield DS, Capanna R, Gherlizoni F, Picci P, Campanacci M. Chondroblastoma. *J Bone Joint Surg* 1985; 67:48-55.
17. Vhin TS. Chondroblastoma bénins. Aspect cliniques. *Radiol et Therapeut Communication au congres du GETO*. Strazbourg; 1977.
18. Corsato J, Tomano B. Benign chondroblastoma. A review of 30 cases. *Revue Chirur Orthop* 1989; 3(2):195-203.
19. Huvo AG, Marcove RC. Chondroblastoma of bone. A critical review. *Clin Orthop* 1973; 95:300-12.
20. Dahlin DC, Ivins JC. Benign chondroblastoma. A study of 125 cases. *Cancer* 1972; 30:401-13.
21. da Silva MV, Reid R. Chondroblastoma: varied histologic appearance, potential diagnostic pitfalls, and clinicopathologic features associated with local recurrence. *Ann Diagn Pathol* 2003; 7(4):205-12.
22. Swarts SJ, Neff JR, Johansson SL, Nelson M, Bridge JA. Significance of abnormalities of chromosomes 5 and 8 in chondroblastoma. *Clin Orthop* 1998; (349):189-93.
23. Hatcher CH, Campbell JC. Benign chondroblastoma of bone. Its histological variations and report of a late sarcoma in the site of one. *Bill Hosp Joint Dis* 1951; 12:411-30.
24. Assor D. Chondroblastoma of the rib. Report of a case. *J Bone Joint Surg* 1973; 55:208-10.
25. Nejiasser RJ. Benign chondroblastoma in the finger. *J Bone Joint Surg* 1972; 54:389-93.
26. Cares HL. Chondroblastoma of the skull. *J Neurosurg* 1971; 35:614-8.

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CHONDROBLASTOMA – OUR EXPERIENCE

Slobodan SLAVKOVIĆ¹, Zoran VUKAŠINOVIĆ¹, Nemanja SLAVKOVIĆ¹, Duško SPASOVSKI²

¹Institute of Orthopedic Surgery "Banjica" Belgrade;

²Institute of Orthopedic Surgery and Traumatology, Clinical Center of Serbia, Belgrade

ABSTRACT

The paper presented the results of diagnostics and treatment of patients with diagnosis of chondroblastoma, treated at the Institute of Orthopedic Surgery "Banjica", Belgrade. A total of 30 patients were analyzed, involving the period from 1975-2004. All important data were obtained using the complete medical documentation, physical examination, radiographic findings and available additional diagnostic procedures. The proximal part of tibia, the proximal part of humerus and the distal part of femur were the most common sites of tumor, accounting for 63% of cases. Higher incidence of chondroblastoma was found in male patients, especially in the second decade of life. Pathohistological tumor verification was done in all patients. The patients were then treated by different surgical procedures, both on account of primary lesion and recurrence. Curettage and osteoplasty using the auto- and homograft were carried out in 21 patients, wide resection in nine cases, and amputation was performed in three cases. One

patient had radiotherapy due to recurrence of lesion, nevertheless malignant transformation of chondroblastoma occurred in time. Seven patients manifested local recurrence, and one of them even had relapse on two occasions and malignant transformation of chondroblastoma. Malignant lesions were found in three cases (10% of patients); one lesion was diagnosed as primary while other two malignancies were detected only after recurrence, and the treatment was completed by lower leg amputation.

Key words: chondroblastoma; benign tumor; malignant transformation; recurrence

Slobodan SLAVKOVIĆ
Institut za ortopedsko-hirurške bolesti „Banjica”
Mihajla Avramovića 28, 11040 Beograd
Tel.: 011 2660 466

ОЦЕНА ИНТЕНЗИВНОГ РЕХАБИЛИТАЦИОНОГ ПРОТОКОЛА ЗА АРТРОСКОПСКИ РЕКОНСТРУИСАНУ ПРЕДЊУ УКРШТЕНУ ВЕЗУ

Емилија ДУБЉАНИН-РАСПОПОВИЋ¹, Марко КАДИЈА², Драгана МАТАНОВИЋ¹

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

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

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Оптимално лечење предње укрштене везе (ЛСА) једна је од најдинамичнијих тема савремене ортопедије. Упркос великом броју објављених радова, златни рехабилитациони стандард после хируршки лечене повреде ЛСА није утврђен.

Циљ рада Циљ рада је био да се упореде резултати испитивања две групе испитаника на конзервативном и интензивном рехабилитационом протоколу и утврде брзина и безбедност опоравка у обе групе, те, на основу тога, предложи савремен приступ у рехабилитацији.

Метод рада У проспективној студији испитано је 45 болесника с једностраном повредом ЛСА, који су методом случајног избора сврстани у две групе: са конзервативним рехабилитационом протоколом (ТН-С) и интензивним рехабилитационом протоколом (ТН-И). Као хируршки метод примењена је артроскопска реконструкција ЛСА помоћу *BTBP* (*bone-patellar-tendon-bone*) и *STG* (*semitendinosus-gracilis*) графта. После операције испитаницима ТН-С групе је забрањен ослонац, а ограничење обима покрета је било 0/0/90 у прве четири недеље, док је опоравак испитаника групе ТН-И био ограничен једино отоком колена и болом. Испитаници су упоређивани у односу на обим покрета, колена и натколоне мускулатуре, резултате тестова стабилности, Лисхолмовог (*Lysholm*), Тејнеровог (*Tegner*) и теста скакања на једној ноzi, као и теста стајања на једној ноzi. Тестирање је изведено пре хируршког лечења, после шест недеља, четири месеца, шест, девет и 12 месеци. Добијени резултати упоређивани су применом Пирсоновог (*Pearson*) χ^2 -теста, Студентовог *t*-теста, Ман-Витнијевог (*Mann-Whitney*), Краскал-Волисовог (*Kruskal-Wallis*), Фридмановог (*Friedman*) и Кохрановог (*Cochran*) теста, као и путем једнофакторске и двофакторске анализе варијансе.

Резултати Испитиване групе су се већ после шест недеља статистички значајно разликовале по питању обима покрета ($p < 0,05$), обима натколоне мускулатуре ($p < 0,01$) и резултата на Лисхолмовом тесту ($p < 0,01$), после четири месеца по резултатима теста скакања на једној ноzi ($p < 0,05$), а после шест месеци по резултатима Тејнеровог теста ($p < 0,01$). У ТН-И групи ни код једног болесника клинички није нарушен интегритет графта, нити је дошло до постоперационог ограничења покрета.

Закључак Овај рад недвосмислено показује да рани интензивни рехабилитациони приступ доводи до бржег функционалног опоравка, без нежељених последица, него конзервативни рехабилитациони режим.

Кључне речи: *ligamentum cruciatum anterius* (ЛСА); лигаментопластика; рехабилитација

УВОД

Веома мали број тема у савременој ортопедији изазива толико интересовање као оптимална реконструкција предње укрштене везе, односно када и како је урадити. Чињеница да је инциденција ове повреде 1/3.000 у америчкој популацији, као и чињеница да је везана примарно за високоспортски активни део популације довеле су готово до експлозије научних радова у последњих двадесет година, у којима је објављено више од 2.000 чланака из ове области [1]. Велики интересовање у оквиру ове теме побуђује и оптималан рехабилитациони третман после артроскопске реконструкције ЛСА. У том смислу наступиле су драматичне промене у току протекле декаде. Конвенционални рехабилитациони приступ се заснива на принципу ране заштите графта ограничењем обима покрета, ослонца и времена повратка функционалним активностима. Висока стопа инциденције компликација, пре свега, артрофиброзе, условила је велики број промена у већини постоперационих протокола у смислу све агресивније рехабилитације. Полазна тачка интензивнијег рехабилитационог приступа јесте да је прецизно позициониран и затегнут аутогени тетивни графт довољно снажан да дозволи нерестриктивну рехабилитацију без опасности од његове елонгације или руптуре. Штавише, сматра се да је

графт виталан и способан да позитивно одреагује на стрес веома рано по завршеној реконструкцији [2-4]. Иако су најновија истраживања дефинитивно наметнула тренд агресивнијег приступа од самог почетка рехабилитације, златни стандард није дефинисан и протоколи се међусобно и даље значајно разликују. Многи од њих, а нарочито у нашим условима, где су искуства у лечењу ове повреде и даље скромна, још садрже значајна ограничења која могу условити постоперационо ограничење покрета и значајно успорити брзину опоравка болесника.

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се упореде резултати испитивања две групе испитаника на конзервативном и интензивном рехабилитационом протоколу и утврде брзина и безбедност опоравка у обе групе, те, на основу тога, предложи савремен приступ у рехабилитацији.

МЕТОД РАДА

Проспективном студијом је обухваћено 45 болесника код којих је од 2001. до 2003. године у Инсти-

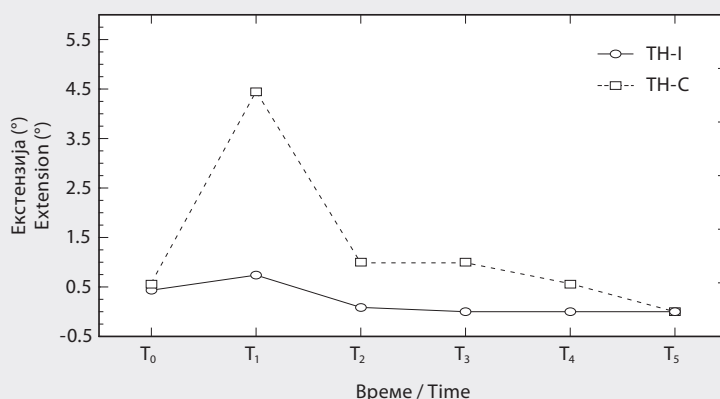
туту за ортопедску хирургију и трауматологију Клиничког центра Србије у Београду урађена лигаментопластика *LCA*. Студија је обухватила како болеснике с лезијом менисуса, тако и болеснике са медијалном или латералном колатералном нестабилношћу. Удружене лезије колатералних лигамената пре реконструкције *LCA* лечене су нехируршким методама. Из студије су искључени болесници с осталим пратећим повредама колена које су изискивале додатну хируршку интервенцију, као и болесници с ревизионом или обостраном реконструкцијом *LCA*. Свим испитаницима је исти хирург урадио лигаментопластику *LCA* са применом *BTBP* (*bone-patellar-tendon-bone*) графта (18 болесника) или *STG* (*semitendinosus-gracilis*) графта (23 испитаника), који су фиксирани интерферентним завртњима. Испитаници су методом случајног избора сврстани у две групе: с агресивним рехабилитационим режимом (*TH-I*) и конзервативним рехабилитационим режимом (*TH-C*). *TH-I* групу су чинила 23 болесника, од којих две жене, просечне старости од $23,3 \pm 4,9$ година. *TH-C* групу је чинило 18 болесника, од којих три жене, просечне старости од $24,3 \pm 9,4$ године. Два рехабилитациона протокола су се једино разликовала у прве четири недеље после операције, и то по забрани ослонца и ограничењу обима покрета на $0/0/90$ степени у *TH-C* групи. У том периоду код болесника *TH-I* групе прогресија опоравка од самог почетка била је одређена једино болом и отоком колена. Четврте недеље од операције рехабилитација се одвијала по истом протоколу. Сви болесници су испитани пре хируршког лечења, у току рехабилитације (шест недеља, четири месеца, шест и девет месеци) и на крају рехабилитације (12 месеци) путем: а) анамнестичког протокола, који је обухватио демографске податке (старост, пол) и клиничке податке (врста хируршког поступка, врста графта, менисцектомија, компликације); б) физијатријског прегледа с антропометријским мерењима (обим покрета, обим колена, обим натколоне мускулатуре на 10 cm); в) клиничких тестова стабилности колена – Лахманов (*Lachmann*) тест, тест предње фиоке, тест

сублуксације и прескока; г) функционалних тестова – тест скакања на једној ноzi, тест стајања на једној ноzi, Лисхолмов (*Lysholm*) колени збир, Тецнеров (*Tegner*) збир. Тест скакања на једној ноzi, као и клинички тестови стабилности колена нису испитивани пре четвртог месеца од операције. Подаци прикупљени у обе групе упоређивани су у кореспондирајућим временским интервалима. Од дескриптивних статистичких параметара за ниво анализираних обележја израчуната је аритметичка средина са мерама дисперзије и 95-процентним интервалом поверења. За одређивање статистичке значајности коришћени су параметарски и непараметарски статистички тестови: Пирсонов (*Pearson*) χ^2 -тест, Студентов *t*-тест, Ман-Витнијев (*Mann-Whitney*), Краскал-Волисов (*Kruskal-Wallis*), Фридманов (*Friedman*) и Кохранов (*Cochran*) тест, као и једнофакторска и двофакторска анализа варијансе.

РЕЗУЛТАТИ

Преоперационо поређење група није показало статистички значајну разлику ни за једну испитивану варијаблу ($p > 0,05$). Постооперационо поређење вредности антропометријских мерења између две групе испитаника указује на значајне разлике. Вредности обима екстензије потврђују да су болесници *TH-I* групе постигли ранији и потпунији опоравак у односу на контралатерално колено (Графикон 1), а статистички значајна разлика запажа се од шесте недеље после операције до деветог месеца после хируршког лечења ($p < 0,05$).

Исти резултати се бележе и за обим флексије. Посматрано с клиничког аспекта, приближно пун обим флексије код испитаника *TH-I* групе постигнут је већ на почетку надгледања ($p < 0,05$). Када је реч о обиму колена, није утврђена статистички значајна разлика ни у једном периоду испитивања ($p > 0,05$). Обим натколоне мускулатуре се, међутим, статистички високо значајно разликовао између испитиваних група у свим временским интервалима ($p < 0,01$) (Графикон 2).

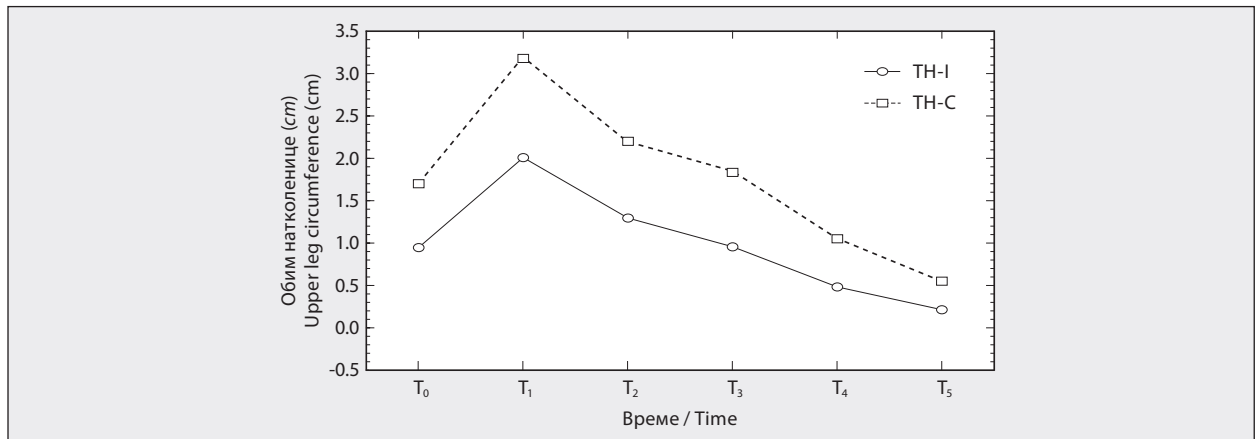


ГРАФИКОН 1. Промене обима покрета екстензије у току рехабилитације: разлика у односу на контралатерално колено.

GRAPH 1. Changes of extension values during rehabilitation: difference between operated and non-operated leg.

TH-C – група испитаника са конзервативним рехабилитационим режимом; TH-I – група испитаника с интензивним рехабилитационим режимом

TH-C – conservative rehabilitation group; TH-I – intensive rehabilitation group



ГРАФИКОН 2. Промене обима натколенице мускулатуре у току рехабилитације: разлика у односу на контралатерално колено.
GRAPH 2. Changes of the upper leg circumference during rehabilitation: difference between operated and non-operated leg.

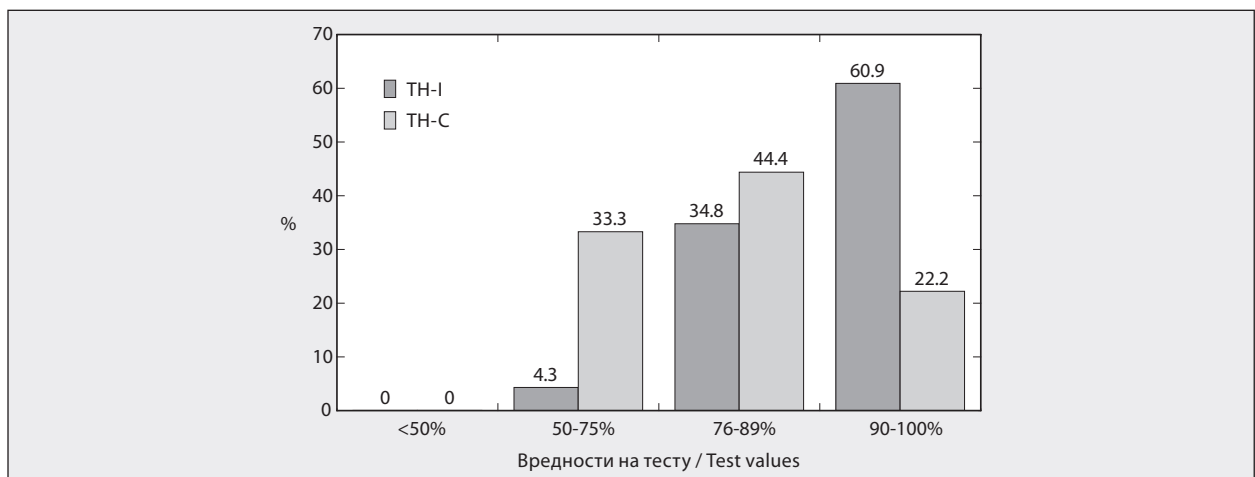
Постоперационо поређење група на основу резултата постигнутих на функционалним тестовима јасно указује на то да је динамика функционалног опоравка за све параметре такође већа код болесника *TH-I* групе. Резултати постигнути на Лисхолмовом тесту током сви испитиваних периода показују статистички значајну разлику, која је најизраженија на почетку надгледања ($p < 0,01$). Две групе испитаника се статистички значајно разликују у дистрибуцији вредности резултата постигнутих на тесту скакања на једној ноzi после четири и шест месеци ($p < 0,05$) (Графикон 3).

Када су у питању резултати постигнути на Тејцнеровом тесту, до разлика између две групе испитаника дошло је у шестом месецу после операције, а та разлика се запажа до краја периода надгледања ($p < 0,01$). Повратак на преоперациони ниво активности праћен Тејцнеровим тестом код болесника са *BPTB* графтом бележи се после девет месеци, док се код *STG* графта запажа после дванаест месеци.

Постоперационо поређење група према резултатима постигнутим на клиничким тестовима стабилности не указује на статистички значајне разлике, јер су код свих испитаника резултати били негативни од почетка испитивања, тј. од четвртог месеца после хируршког лечења.

ДИСКУСИЈА

Шведско осигуравајуће друштво *Folksam*, које осигурава највећи број шведских спортиста, тврди да повреда *LCA* води најдужем периоду онеспособљености и највећем проценту перманентне спортске инвалидности и представља најскупљу повреду за саму компанију и друштво уопште [5]. Ови подаци у довољној мери указују на значај брзине опоравка болесника с овом повредом. Основно питање на које је наша студија требало да одговори било је: да ли рани интензивни рехабилитациони приступ омогућава бржи повратак преоперационом нивоу активности и да ли је такав опоравак праћен негативним ефектима, као што су већи оток колена, постоперационо ограничење покрета или компромитовање стабилности графта? Наше испитивање је недвосмислено потврдило да, иако оба рехабилитациона протокола у испитиваном временском периоду доводе до функционалног опоравка болесника и побољшања вредности испитиваних параметара, динамика опоравка јасно је различита у корист групе с раним контролисаним интензивним приступом. Ти болесници већ у првом периоду надгледања постижу пуну екстензију, стварајући, на тај начин, предуслов за брзи функционални опоравак. Наиме, познато је да је не-



ГРАФИКОН 3. Резултати теста скакања на једној ноzi после шест месеци.
GRAPH 3. Distribution of one-leg hop test results after 6 months.

достатак екстензије повезан са болом у предњем делу колена, губитком снаге, измењеном схемом хода и функционалним ограничењима. Опоравак натколених мускулатуре, као један од основних предуслова за функционални опоравак, одвија се већом динамиком током целог процеса рехабилитације код испитаника *ТН-I* групе. То указује на важност раног, интензивног рехабилитационог приступа, који је у *ТН-C* групи, с обзиром на прописане рестрикције, ограничен, и за те болеснике ненадокнадив. Бржи функционални опоравак мерен тестом скакања на једној ноzi запажа се од почетка надгледања. Овај тест је мера како физиолошке, тако и психичке спремности болесника да напредује у функционалном опоравку [6]. Барбер (*Barber*) и сарадници [7] сматрају да код болесника с лошим резултатима на овом тесту постоји озбиљан ризик за настанак епизода нестабилности и ограничења за време спортских активности. Нојс (*Noyes*) и сарадници [8] наводе да симетрија мања од 85% између ногу представља лош резултат. Руководећи се оваквим тумачењем, наше истраживање је показало да после четири месеца 88,8% болесника *ТН-C* групе има лош резултат, односно 33,3% болесника из *ТН-I* групе. После шест месеци лош резултат је забележен код 43,47% болесника *ТН-C* групе и код свега 4,34% испитаника *ТН-I* групе. Резултати постигнути на Лисхолмовом тесту су били значајно бољи током читавог периода надгледања код болесника *ТН-I* групе. Ова скала, према неким ауторима, кореспондира са болесниковим сопственим мишљењем о функцији његовог колена и знацима нестабилности или њиховим изостанком [9]. Иако ниво активности процењен применом Тејцнеровог теста показује да оба испитивана протокола доводе до повратка на ниво активности пре операције у 12. месецу после хируршког лечења, статистичко поређење резултата добијених по групама указује на спорији функционални опоравак испитаника *ТН-C* групе четири месеца после операције.

Безбедност протокола је други кључни фактор у оцени квалитета протокола. При том се најпре мисли на нарушавање стабилности графта и настанак постоперационог ограничења покрета. Познато је да постоје два периода када графту прети највећа опасност од елонгације или руптуре. Место фиксације графта најосетљивије је непосредно по фиксацији, док само ткиво графта има најмању снагу у два наестој недељи после операције. Добро конципиран и индивидуално дозиран кинезирехабилитациони програм ни у једном рехабилитационом протоколу није довео до клиничког нарушавања интегритета графта. Ово потврђују тестови стабилност, који су код свих болесника у обе групе били негативни, почев од четвртог месеца после операције до краја периода надгледања. Ипак, важно је напоменути да период надгледања од дванаест месеци у нашој студији представља исувише кратак временски период за коначну процену.

Друга значајна компликација у домену рехабилитације је постоперационо ограничење обима покрета. Према учесталости компликација, испитиване групе се не разликују међусобно. Међутим, од компликација у домену рехабилитације код два болесника

из *ТН-C* групе забележено је ограничење покрета после операције, док код испитаника *ТН-I* групе није дијагностикована ниједна компликација овог типа. Ни код једног болесника није била неопходна хируршка интервенција у лечењу контрактуре колена. Подаци из литературе показују да су најмању стопу инциденције артрофиброзе од 2% забележили Шелбурн (*Shelbourne*) и сарадници [10]. Ипак, било би нерационално поредити инциденцију компликација у нашој студији с овом, јер су резултати Шелбурна и његових сарадника изведени из студије са знатно већим бројем испитаника. Било би оправдано посумњати да интензивнији приступ у раном постоперационом периоду у већој мери оптерећује колено од рестриктивнијег приступа, што би се могло манифестовати већим отоком колена код болесника *ТН-I* групе. Резултати нашег истраживања, међутим, показују да не постоји статистички значајна разлика када су у питању ове варијабле у испитиваним временским периодима. Овај налаз потврђује адекватно спроведене антиедематозне мере и добро дозиран кинезирехабилитациони програм у оквиру *ТН-I* протокола. Значај излива колена огледа се у ризику од прекомерног стварања гранулационог ткива, које може изазвати постоперационо ограничење обима покрета. Такође, познато је да излив колена врши неуромускуларну инхибицију квадрицепса, чиме се успорава функционални опоравак.

Разлика у функционалном исходу када је у питању избор графта уочена је једино на Тејцнеровом тесту: болесници са *BPTB* графтом се враћају свом преоперационом нивоу активности после девет месеци, док болесници са *STG* графтом то чине после дванаест месеци. Слични резултати могу се наћи и у објављеним радовима [11-13].

ЗАКЉУЧАК

Оба испитивана рехабилитациона протокола доводе до статистички значајне прогресије опоравка и побољшања функционалног стања болесника после артроскопски реконструисане *LCA*. Ипак, динамика опоравка јасно се разликује у корист *ТН-I* групе. Испитиване групе се после шест недеља разликују у обиму покрета, обиму натколених мускулатуре и резултатима постигнутим на Лисхолмовом тесту, после четири месеца по резултатима постигнутим на тесту скакања на једној ноzi, а после шест месеци по резултатима постигнутим на Тејцнеровом тесту. У *ТН-I* групи ни код једног испитаника клинички није нарушен интегритет графта, нити је дошло до постоперационог ограничења покрета. Такође, контролисан и индивидуално дозиран агресиван приступ није довео до већег оптерећења колена и његовог отока. Добијене закључке неопходно је потврдити на већој серији болесника и са дужим временом надгледања.

ЛИТЕРАТУРА

1. Frank C, Jackson D. The science of reconstruction of the anterior cruciate ligament. *J Bone Joint Surg Am* 1997; 79(10):1556-76.

2. Panni A, Milano G, Lucania L, et al. Graft healing after anterior cruciate ligament reconstruction in rabbits. *Clin Orthop* 1997; 343(10):203-12.
3. Rougraff B, Shelbourne K. Early histologic appearance of human patellar tendon autografts used for anterior cruciate ligament reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 1999; 7(1): 9-14.
4. Rougraff B, Shelbourne K, Gerth P, et al. Arthroscopic and histologic analysis of human patellar tendon autografts used for anterior cruciate ligament reconstruction. *Am J Sports Med* 1993; 21(2): 277-84.
5. Mikkelsen S, Werner S, Eriksson F, et al. Closed kinetic chain alone compared to combined open and closed kinetic chain exercises for quadriceps strengthening after anterior cruciate ligament reconstruction with respect to return to sports: a prospective matched follow-up study. *Am J Knee Surg* 2000; 8(6):337-42.
6. Ellenbecker T. *Knee Ligament Rehabilitation*. New York: Churchill Livingstone; 2000.
7. Barber S, Noyes F, Mangine R, et al. Quantitative assessment of functional limitations in normal and anterior cruciate ligament-deficient knees. *Clin Orthop* 1990; 6(255):204-14.
8. Noyes F, Barber S, Mangine R. Abnormal lower limb symmetry determined by functional hop tests after anterior cruciate rupture. *Am J Sports Med* 1991; 19(4):513-8.
9. Lysholm J, Gillquist J. Evaluation of knee ligament surgery results with special emphasis on use of a scoring scale. *Am J Sports Med* 1982; 10(3):150-4.
10. Shelbourne K, Patel D, et al. Classification and management of arthrofibrosis of the knee after anterior cruciate ligament reconstruction. *Am J Sports Med* 1996; 24(6):857-62.
11. O'Neill D. Arthroscopically assisted reconstruction of the anterior cruciate ligament: a prospective randomized analysis of three techniques. *J Bone Joint Surg Am* 1996; 78(6):803-13.
12. Karlson J, Steiner M, Brown C, et al. Anterior cruciate ligament reconstruction using gracilis and semitendinosus tendons: comparison of through-the-condyle and over-the-top graft placements. *Am J Sports Med* 1994; 22(5):659-66.
13. Yunes M, Richmond J, Engles E, et al. Patellar versus hamstrings tendons in anterior cruciate ligament reconstruction: a meta-analysis. *Arthroscopy* 2001; 17(3):248-57.

EVALUATION OF THE INTENSIVE REHABILITATION PROTOCOL AFTER ARTHROSCOPICALLY ASSISTED ANTERIOR CRUCIATE LIGAMENT RECONSTRUCTION

Emilija DUBLJANIN-RASPOPOVIĆ¹, Marko KADIJA², Dragana MATANOVIĆ¹

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

²Institute of Orthopedic Surgery and Traumatology, Clinical Center of Serbia, Belgrade

INTRODUCTION Optimal treatment of ACL (anterior cruciate injury) injuries is one of the most dynamic topics of contemporary orthopedics. Despite huge amount of publications on this subject, golden rehabilitation standard has not been established yet.

OBJECTIVE The aim of our study was to compare two different rehabilitation groups in respect to dynamics and safety of recovery, and accordingly to recommend contemporary rehabilitation approach.

METHOD A prospective study included 45 patients with unilateral ACL rupture who were randomized into conservative (TH-C) and intensive rehabilitation (TH-I) group. The arthroscopic reconstruction of ACL was performed using the BTBP or STG graft. After the operation, in the TH-C group, ROM was limited to 0-0-90° and weight bearing was not allowed in the first 4 postoperative weeks. In the TH-I group, progression depended only on the knee edema and pain. The groups were compared in relation to demographic, anamnestic, and clinical characteristics (knee circumference, thigh circumference, stability tests, Lysholm, Tegner and one-leg hop test, and single stance test). Data were recorded preoperatively and postoperatively after 6

weeks, 4, 6, 9 and 12 months, and compared with parametric and non-parametric statistical tests.

RESULTS The investigated groups clearly differed already after 6 weeks by range of motion ($p < 0.05$), thigh circumference ($p < 0.01$) and Lysholm test score ($p < 0.01$), after 4 months in relation to one leg hop test ($p < 0.05$), and after 6 months according to Tegner test ($p < 0.01$). In the TH-I group, graft integrity was not compromised in any of these patients, nor did postoperative arthrofibrosis develop.

CONCLUSION Our investigation has undoubtedly revealed that early intensive rehabilitation approach leads to faster functional recovery without complications compared to conventional rehabilitation treatment.

Key words: ACL reconstruction; proprioception; rehabilitation

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

ПРИРОДНА ИСТОРИЈА СУПРАТЕНТОРИЈАЛНОГ СПОРОРАСТУЋЕГ АСТРОЦИТОМА – ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Данило РАДУЛОВИЋ

Институт за неурохирургију, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Спорорастући астроцитом представљају групу примарних тумора мозга с релативно малим анапластичним потенцијалом, који током времена показују тенденцију ка агресивнијем понашању. Они имају веома хетероген природан ток и клиничко понашање. У овом раду дат је опис природне историје код болесника са спорорастућим астроцитомом. Тридесетдвогодишњи болесник који је приказан болнички је лечен због повреде главе коју је задобио после епилепсијског напада. При пријему је био свестан и без неуролошког дефицита. Први преглед компјутеризованом томографијом (СТ) и магнетном резонанцијом ендокранијума је показао овалну лезију у левом темену режњу која је одговарала спорорастућем глиому. Болесник је одбио предложено хируршко лечење. После осам година и четири месеца поново је примљен у субкоматозном стању и са знацима десностране хемиплегије. Поновљени СТ ендокранијума је показао велики експанзивни процес на месту раније лезије. Болесник је хитно оперисан, а резултати после операције су били добри. Приказани болесник је живео осам година и четири месеца од тренутка дијагностиковања тумора до настанка интракранијумске декомпензације. Природна еволуција болести приказаног болесника указује на то да је један од рационалних терапијских приступа код спорорастућих астроцитом који се клинички презентују само епилепсијом одлагање хируршког лечења док се не јаве знаци неуролошког и радиолошког погоршања.

Кључне речи: спорорастући астроцитом; природна историја

УВОД

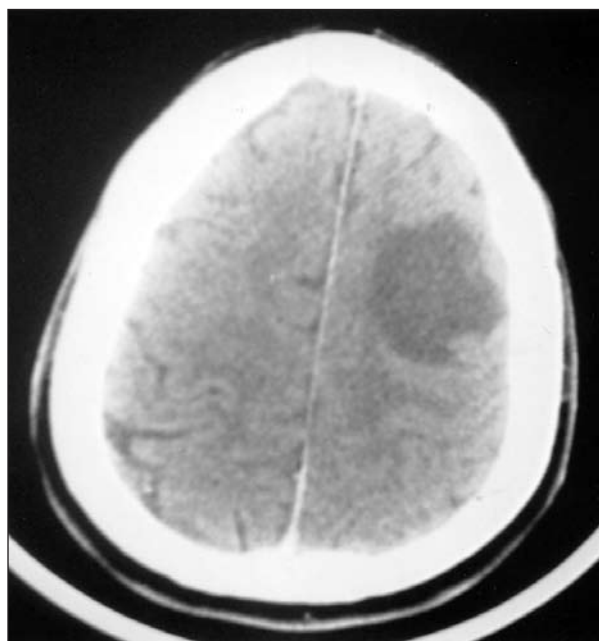
Спорорастући астроцитом представљају групу примарних тумора мозга са веома хетерогеним клиничким испољавањем. Ако се изузме општеприхваћена чињеница да је главни носилац морталитета њихова малигна дедиференцијација, сва остала питања у вези с избором оптималног терапијског поступка и даље су предмет расправа. Познавање природне еволуције ових тумора је од посебног значаја за решавање овог проблема. У овом раду је дат опис природне историје болесника са спорорастућим астроцитомом, који је надгледан од дијагностиковања тумора до настанка интракранијумске декомпензације. Прегледом литературе није забележен ниједан сличан опис.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

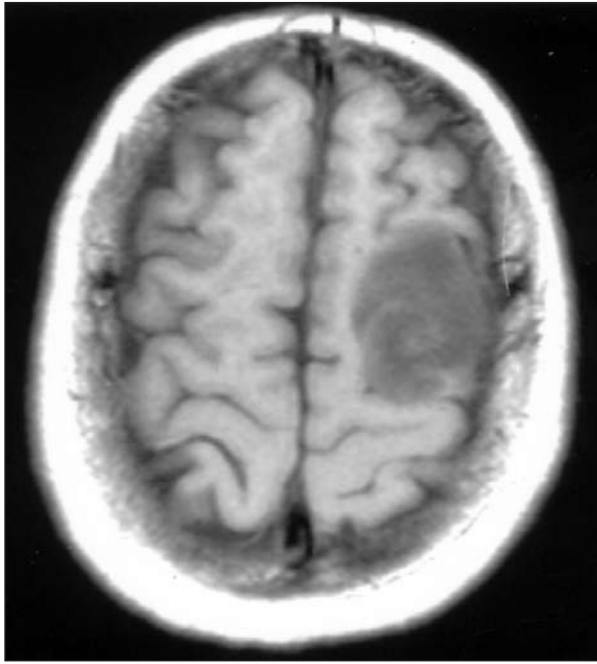
Тридесетдвогодишњи болесник је болнички лечен средином фебруара 1996. године због повреде главе коју је задобио после епилепсијског напада. Први епилепсијски напад типа „гранд-мал” болесник је имао три године пре болничког лечења. Тада нису урађена никаква радиолошка испитивања. На пријему болесник је био свестан, без неуролошког дефицита и података о ранијим болестима осим поменутих епилепсијских напада. Налаз компјутеризоване томографије (СТ) ендокранијума је показао овалну хиподензну зону пречника од око 4 cm лево темено, која се није издвојила после примене контрастног средства (Слика 1). Налаз магнетне резонанције (MR) ендокранијума показао је овалну лево темено и јасно ограничену зону ниског интензитета сигнала у T1W секвенцији (Слика 2), а повишеног у T2W секвенцији (Слика 3), без битнијег компресивног

ефекта на околне структуре. Лезија се није мењала битно у ткивним одликама после интравенске примене контраста. Код болесника је у два наврата (после два месеца и после седам месеци) поновљено снимање MR ендокранијума, чији је налаз био исти као и први. Будући да су налази на СТ и MR указивали на спорорастући глиом, болеснику је предложено хируршко лечење, које је он одбио. Из болнице је пуштен с антиепилепсијском терапијом, након чега се више није јављао на контролне прегледе.

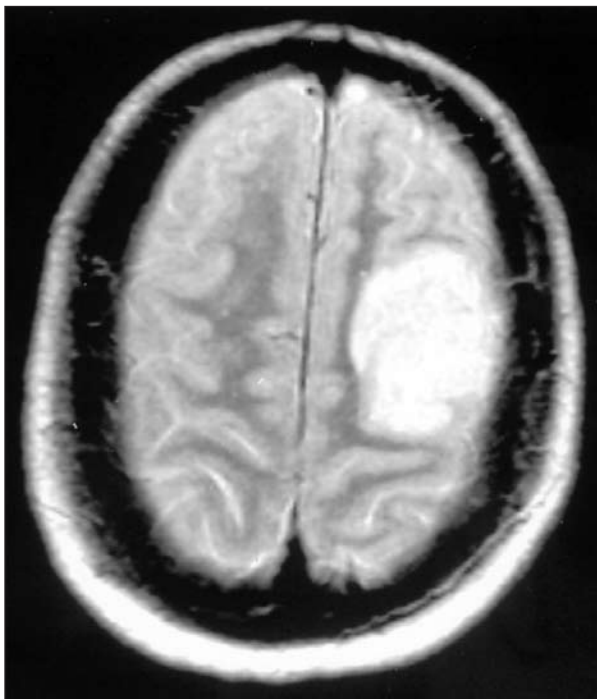
До почетка 2004. године добро се осећао и радио је као трговац. Међутим, крајем јануара 2004. године почео је да осећа слабост десне стране тела која се



СЛИКА 1. Иницијални налаз СТ ендокранијума (фебруар 1996).
FIGURE 1. Initial CT scan (February 1996).



СЛИКА 2. Иницијални MR ендокранијума, T1W секвенца (март 1996).
FIGURE 2. Initial T1W MR image (March 1996).



СЛИКА 3. Иницијални MR ендокранијума, T2W секвенца (март 1996).
FIGURE 3. Initial T2W MR image (March 1996).

прогресивно погоршавала. Средином маја исте године слабост је унапредовала до тог степена да више није могао самостално да хода. Смештен је у болницу регионалног медицинског центра, где је после две недеље дошло до погоршања стања свести. Болесник је био дубоко поспан, услед чега је поново упућен у Институт за неурохирургију КЦС у Београду. На пријему је био сопорозан, са знацима тешке деснострани спазичке хемипарезе. Налаз CT ендокранијума је показао велики експанзивни процес лево фронтотопаријетално, са значајним померањем медиосаги-



СЛИКА 4. Налаз CT ендокранијума осам година и четири месеца после иницијалног.

FIGURE 4. CT scan, eight years and four months after the initial one.

талних структура и без израженог постконтрастног приказа (Слика 4). Следећег дана код болесника је дошло до погоршања стања свести, постао је некомуникативан, а уочена је и деснострани хемиплегија. Болесник је хитно подвргнут неурохирушкој интервенцији. Урађена је широка краниотомија лево фронтотопаријетално и максимална редукција тумора. После операције болеснику се свест опоравила, а неуролошки дефицит повукао. Шест месеци после хируршког лечења болесник је могао самостално да се креће, али су остале блага деснострани спазичка хемипареза и моторна дисфазија.

ДИСКУСИЈА

До сада је објављен велики број студија које се баве различитим аспектима лечења болесника са споро растућим астроцитомима. Медијана преживљавања болесника с овом врстом тумора после хируршког лечења је, према резултатима скорашњих студија, углавном између седам и 12 година, што је око два пута дуже него у извештајима од пре две-три деценије [1-7]. Побољшање неурохируршке технике и метод радиолошког лечења довели су до продужења живота болесника с овим обољењем. Међутим, неки аутори [3] сматрају да се ови тумори сада дијагностикују у много ранијој фази еволуције болести и раније лече, тако да им преостаје више времена до терминалне фазе, што може да да лажан утисак о повољнијим учинцима лечења него што је то било раније. Болесник из нашег приказа је од тренутка дијагностиковања тумора до интракранијумске декомпензације живео још осам година и четири месеца, што је приближно једнако медијани преживљавања досад објављених серија оперисаних испитаника. Већина објављених студија је указала на то да рани узраст болесника и епилепсија, једини симптом болести,

представљају повољне прогностичке факторе [1, 2, 5, 8-10]. Поједине студије [5, 11] су показале да контрастни приказ на *СТ* који одражава ендотелну пролиферацију туморских крвних судова има прогностички значај, док друга испитивања [9] нису дошла до сличних закључака. Пињати (*Pignatti*) и сарадници [1] су објавили да болесници с туморима чији је највећи пречник мањи од 6 *cm* и који не прелазе средњу линију имају значајно бољу прогнозу. Други аутори су, пак, дошли до закључка да величина и локализација тумора немају утицаја на прогнозу стања болесника после хируршког лечења [12].

С неурохирушког аспекта посматрано, најзначајније питање у вези са лечењем болесника са спорорастућим астроцитомом јесте када их оперисати. Код болесника са знацима интракранијумске хипертензије и неуролошким дефицитом опште је прихваћено мишљење да операцију не треба одлагати. Међутим, код болесника код којих је епилепсија једни знак болести и који немају неуролошки дефицит, као што је било код приказаног болесника, ово питање и даље нема одговор. Једна група неурохирурга [13] заступа доктрину ране операције. Савремено хируршко лечење глиома у елоквентним и функционалним зонама мозга уз примену електрокортикографије и функционалног мапирања током операције значајно смањује ризик од постоперационог неуролошког дефицита [14, 15]. Друга група неурохирурга [2, 16] заступа тезу да ови болесници имају по неколико година квалитетног живота, тако да их треба надгледати и оперисати тек када се јаве знаци неуролошког и радиолошког погоршања. У основи ове дилеме лежи и даље отворено питање да ли одлагање хируршког лечења повећава ризик од малигне дедиференцијације тумора.

Пипмејер (*Piepmeyer*) и сарадници [3, 17, 18] сматрају да, и поред велике сличности која постоји на рутинским хистолошким испитивањима, спорорастући астроцитоми представљају цитолошки хетерогену групу тумора, који могу да имају исходиште из неколико различитих астроцитних прекурсора. Смитс (*Smits*) [19] је такође указао на њихову хетерогеност и неопходност генетског испитивања туморског узорка ради прецизнијег дефинисања природног тока спорорастућих астроцитомом, као и улоге примене хируршког поступка у лечењу ових тумора.

ЗАКЉУЧАК

Веома је тешко прецизно одредити природан ток код болесника са спорорастућим астроцитомом, а самим тим и дефинисати јединствен протокол за њихово лечење. Болесник из нашег приказа је живео још осам година после дијагностиковања тумора, без знака повишеног интракранијумског притиска и неуролошког испада. Природна еволуција болести код

описаног болесника и преглед литературе показују да је један од рационалних терапијских приступа код спорорастућих астроцитомом, који се клинички манифестују епилепсијом без неуролошког дефицита, одлагање хируршког лечења док се не јаве знаци неуролошког и радиолошког погоршања.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pignatti F, Bent M, Curran D, Debruyne C, Sylvester R, Therasse P, et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol* 2002; 20(8):2076-84.
2. Van Veelen MLC, Avezaat CJJ, Kros JM, et al. Supratentorial low grade astrocytoma: Prognostic factors, dedifferentiation, and the issue of early versus late surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1998; 64:581-7.
3. Piepmeyer J, Christopher S, Spencer D, et al. Variations in the natural history and survival of patients with supratentorial low-grade astrocytomas. *Neurosurgery* 1996; 38:872-9.
4. Vertosick FT, Selker RG, Arewa VC. Survival of patients with well-differentiated astrocytomas diagnosed in the era of computer tomography. *Neurosurgery* 1991; 28:496-501.
5. Lote K, Egeland T, Hager B, et al. Survival, prognostic factors, and therapeutic efficacy in low-grade glioma: A retrospective study in 379 patients. *J Clin Oncol* 1997; 15:3129-40.
6. Johannesen TB, Langmark F, Lote K. Progress in long-term survival in adult patients with supratentorial low-grade gliomas: a population-based study of 993 patients in whom tumors were diagnosed between 1970 and 1993. *J Neurosurg.* 2003; 99(5):854-62.
7. Dropcho EJ. Low-Grade Gliomas in Adults. *Curr Treat Options Neurol.* 2004; 6(4):265-71.
8. Laws ER, Taylor WF, Clifton MB, et al. Neurosurgical management of low-grade astrocytoma of the cerebral hemispheres. *J Neurosurg* 1984; 61:665-73.
9. Nicolato A, Gerosa MA, Fina P, et al. Prognostic factors in low-grade supratentorial astrocytomas: A uni-multivariate statistical analysis in 76 surgically treated patients. *Neurosurgery* 1995; 44:208-23.
10. Soffietti R, Chio A, Giordana MT, et al. Prognostic factors in well-differentiated cerebral astrocytomas in the adult. *Neurosurgery* 1989; 24:686-92.
11. Piepmeyer JM. Observations on the current treatment of low-grade astrocytic tumors of the cerebral hemispheres. *J Neurosurg* 1987; 67:177-81.
12. Shibamoto Y, Kitakabu Y, Takahashi M, et al. Supratentorial low-grade astrocytoma. *Cancer* 1993; 72:190-5.
13. Berger MS, Deliganis AV, Dobbins J, et al. The effect of extent of resection on recurrence in patients with low grade cerebral hemisphere gliomas. *Cancer* 1994; 74:1784-91.
14. Bampoe JO, Bauman G, Cairncross JG and Bernstein M. Adult low-grade gliomas: natural history, prognostic factors, and timing of treatment. In: Rock JP, Rosenblum M, Shaw E, Cairncross G. The practical management of low-grade primary brain tumors. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p.135-48.
15. Berger MS, Ojemann GA, Lettich E. Neurophysiological mapping during astrocytoma surgery. *Neurosurg Clin North Am* 1990; 65-8.
16. Recht LD, Lew R, Smith TW. Suspected low-grade glioma: Is deferring treatment safe? *Ann Neurol* 1992; 31:431-6.
17. Piepmeyer JM, Fried I, Makuch RM. Low-grade astrocytoma may arise from different astrocyte lineages. *Neurosurgery* 1993; 33:627-32.
18. Piepmeyer JM. Research strategies for evaluating the biological diversity of low-grade astrocytomas: Perspectives. *Neurosurgery* 1994; 4:1-20.
19. Smits A. Low-grade gliomas: clinical and pathobiological aspects. *Histol Histopathol* 2002; 17(1):253-60.

NATURAL HISTORY OF SUPRATENTORIAL LOW-GRADE ASTROCYTOMA: CASE REPORT

Danilo RADULOVIĆ

Institute of Neurosurgery, Clinical Center of Serbia, Belgrade

ABSTRACT

Low-grade astrocytomas comprise a group of primary brain neoplasms with relatively low anaplastic potential, although through time they tend to behave more aggressively. They have a very heterogeneous natural course and clinical behavior. This report presents a natural history of a patient with low grade astrocytoma. A 32-year-old male sustained head injury after grand mal seizure. On admission, he was conscious and without neurological deficit. Initial computerized tomography and magnetic resonance of brain revealed oval, 4 cm in diameter, lesion in the left parietal region that was considered as low-grade glioma. The patient refused surgery. Eight years and four months later, he was readmitted. This time, he was subcomatose with right hemiplegia. Repeated computerized tomography showed huge tumor in the left frontoparietal region at the site of previous lesion. Urgent left frontoparietal craniotomy and reduction of tumor were performed. The patient recov-

ered after surgery. Right hemiparesis remained. The described patient with low-grade astrocytoma lived without any oncological treatment eight years and four months from the time when diagnosis was made until intracranial herniation. The natural history of disease in presented patient indicated that rational therapeutic strategy, for low-grade astrocytoma with epilepsy only, would be deferral of surgery until the time of manifestation of neurological or radiological deterioration.

Key words: low-grade astrocytoma; natural history

Danilo RADULOVIĆ
Institut za neurohirurgiju
Klinički centar Srbije
Višegradska 26, 11000 Beograd
Tel.: 011 363 5044
E-mail: rd@yubc.net

* Рукопис је достављен Уредништву 22. 9. 2005. године.

НЕПРЕПОЗНАТА ТУБЕРКУЛОЗА КАО КЛИНИЧКИ, ЕПИДЕМИОЛОШКИ И СУДСКОМЕДИЦИНСКИ ПРОБЛЕМ: ПРИКАЗ ДВА СЛУЧАЈА

Слободан САВИЋ¹, Бранислава САВИЋ², Весна ШКОДРИЋ³

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

²Институт за микробиологију и имунологију, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд;

³Институт за плућне болести и туберкулозу, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

У раду су приказана два случаја за живота непрепознате туберкулозе, а циљ је био да се истакне клинички, епидемиолошки и судскомедицински значај оваквих случајева. У првом приказу жена стара 29 година умрла је после десетодневног болничког лечења, при чему је права природа њеног обољења остала неоткривена. Због анамнестичких података који су указивали на то да ју је раније у више наврата тукао њен муж, као и многих крвних подлива на телу насталих у склопу хеморагијског синдрома, посумњало се на насилну смрт изазвану повредама које јој је нанео супруг. Судскомедицинском обдукцијом и микроскопским прегледом утврђена је туберкулоза плућа, танког и дебелог црева. У другом случају приказана је напрасна смрт мушкарца старог 35 година, који је затечен мртав у стану у којем су нађени трагови крви, те се стога посумњало на убиство. Судскомедицинским истраживањем је установљено да је узрок смрти туберкулоза плућа с обилном хемоптизијом. Приказани случајеви упозоравају на чињеницу да и у данашње време туберкулоза може да остане непрепозната, чак и када је ово обољење узрок смрти. Стога је неопходно да лекари у свакодневном раду мисле на могућну туберкулозу, нарочито код болесника са дуготрајним симптомима и знацима типичним за ово обољење. Епидемиолошки је значајно је да су обе приказане особе неколико месеци боловале од кавернозне туберкулозе плућа, представљајући тако стални извор инфекције. У судскомедицинском смислу оба приказана случаја имала су обележја тзв. сумњиве природне смрти. С друге стране, чињеница да туберкулозу, која је била узрок смрти, није препознао лекар може бити разлог за њихово оптуживање за кривично дело несавесног лечења болесника.

Кључне речи: туберкулоза; дијагноза; сумњива смрт

УВОД

Иако је од открића бацила туберкулозе прошло више од једног века и упркос примени моћних анти-туберкулозних лекова, није дошло до очекиваног сузбијања туберкулозе, тако да ова болест и данас представља значајан здравствени проблем, нарочито у земљама у развоју. Трећина светске популације инфицирана је бацилом туберкулозе. Сваке године од туберкулозе оболи око осам милиона, а умре око два милиона људи [1, 2]. Иако је од 1956. до 1996. године забележено значајно смањење инциденције туберкулозе у централној Србији [3], актуелна стопа инциденције од 37 на 100.000 становника у нашој земљи и даље је значајно већа од оне у развијеним земљама Европе, где углавном не прелази 20 на 100.000 становника [4]. У овом раду приказана су два случаја за живота непрепознате туберкулозе, а циљ је био да се истакне клинички, епидемиолошки и судскомедицински значај оваквих случајева.

ПРИКАЗ ПРВОГ СЛУЧАЈА

У београдској здравственој установи после тродневног лечења умрла је 29-годишња жена која је претходно пет дана била лечена у болници у унутрашњости. Анамнестички подаци су открили да је живела у сеоском домаћинству, у лошим социоекономским условима, са троје малолетне деце и мужем који ју је физички злостављао. Око шест месеци раније

почела је да се жали на болове у доњем делу трбуха. Ишла је на прегледе код лекара опште медицине и гинеколога, који су јој преписали седативе и витамине, не препоручивши никаква додатна испитивања. Наставила је да губи на телесној тежини, а у више наврата је повраћала крв и имала крваву столицу.

При првом болничком пријему на одељење ургентне хирургије била је свесна, али у тешком општем стању, бледа, хипотензивна, с едемима на лицу и потколеницама. Физички налаз на срцу и плућима, као и неуролошки и гинеколошки налази били су у границама нормалних вредности. Трбух је био мек, дифузно болно осетљив, а перисталтика нормална. Ректалним тушеом добијена је свежа крв, а пункцијом Дугласовог (Douglas) шпага мало серозне течности. ЕКГ је указивао на синусну тахикардију и ниску волтажу. Радиоскопским прегледом је утврђен нормалан налаз на срцу и плућима, док је у трбуху уочено неколико хидроаеричних сенки. Првог дана болничког лечења телесна температура је била између 37°C и 39°C, да би после тога пала испод 37°C.

Петог дана по пријему болесница је упућена на интерно одељење, где је први пут дала податак да је пре неколико година лечена због обољења плућа, али без детаља о том лечењу. Утврђени су: бледило коже са петехијалним крвављењима и већим подливом крви у десном бедреном пределу, дистендиран и на додир болно неосетљив трбух, благо увећана јетра и едеми ногу. Такође су забележени: аускултаторно ослабљено дисање над базом десног плућног крила, тахикардија (120 откуцаја у минути) и крвни притисак од

105/70 mm Hg. Ректалним тушеом није утврђено присуство крви. Ултразвучним прегледом су дијагностиковане слободна течност у трбушној дупљи и дистензија црева. Лабораторијски налази: анемија, хипоалбуминемија, хипогликемија, знаци оштећења јетре, повишене вредности уреје и креатинина. Тестирање на HIV и HBS-Ag дало је негативан резултат.

Последњег дана болничког лечења, због јаких болова у трбуху и дијареје, хирург је предложио експлорациону лапаротомију, коју је болесница одбила. Како се опште стање рапидно погоршавало, болесница је пребачена у Београд са следећим завршним дијагнозама: *Malnutrition, hypoalbuminaemia, anasarca*.

На пријему у београдску болницу била је у тешком општем стању, адинамична, кахектична, диспноична, дехидрирана, са метеористичним абдоменом, палпабилном јетром за два попречна прста и хладним тестастим едемама на екстремитетима, бледе коже са знацима хеморагијског синдрома (тачкаста и сливена крвављења по кожи целог тела, са хематомима на местима инјекционих убода). Аускултаторни налаз на срцу, неуролошки и ЕКГ налаз били су нормални. На рендгенограму плућа уочена је нехомогена сенка у горњем плућном пољу десно и сумњиво засенчење левог плућног врха (Слика 1), коју је рендгенолог протумачио као крвављење или пнеумонију, док је пнеумофтизиолог закључио да није реч о примарном обољењу плућа и као диференцијално-дијагностичке могућности навео тумор у абдомену, сепсу и секундарне фибринске тромбе у капиларима – ДИК (снимак је технички неквалитетан због ротираних, асиметричних положаја болесника и стога непогодан за тумачење). Ултразвучни преглед абдомена је указао на већу количину течности у перитонеумској дупљи и светлију ехо-структуру јетре, без фокусних промена.

Због тешког општег стања болеснице није било могуће урадити ендоскопију, а СТ преглед абдомена није урађен услед техничких немогућности. Лабораторијске анализе су указале на анемију, хипопротеинемију, хипогликемију, хипербилирубинемiju, знаке оштећења јетре и ДИК. Преписана терапија је гласила: трансфузије крви, криопреципитати, инфузиони раствори, хумани албумини, антибиотици, кардиотоници, антиеметици и витамини. Смрт је наступила трећег дана по пријему, а у отпусној листи наведене су завршне дијагнозе: *Syndroma haemorrhagicum, laesio hepatis, tumor abdominis susp.*

Због неразјашњеног узрока смрти, као и сумње на насилну смрт изазвану повредама које је болесници нанео њен супруг, истражни судија је наредио да се изврши судскомедицинска обдукција. Спољашњи обдукциони налаз је указао на следеће: кахексија, блага жутица, тачкаста и мрљава крвављења по кожи целог тела, едеми у пределу шака и скочних зглобова. Унутрашњи обдукциони налаз је био следећи: 1) апексне плеуралне адхезије; 2) у врховима оба плућна крила зоне кондензације, пречника од око 5 cm, са фиброзом и многим појединачним милијарним и сливеним зонама жућкастобеличасте сирасте некрозе; 3) око 2000 ccm замућене жућкасте течности у трбушној дупљи, благо увећање слезине и јетре; 4) на пет места у танком цреву прстенасте улце-

рације ширине 2-12 cm, неравне сивкасте површине, а у свим слојевима зида црева на тим местима многе појединачне милијарне и сливене зоне жућкастобеличасте сирасте некрозе, поља крвављења, са сужењем лумена црева; 5) околни мезентеријумски лимфни чворови благо увећани, са зонама сирасте некрозе; 6) две прстенасте улцерације ширине од по 3 cm, истог изгледа као на танком цреву, у почетном делу колона; 7) дуж последњих 20 cm илеума и почетних 5 cm цекума мукоза дифузно захваћена улцерозном променом, са пољима сирасте некрозе и крвављења у зиду, који је био изузетно чврст. Обдукцијом су искључене телесне повреде.

Микроскопски налаз на плућима указивао је на туберкулозу: 1) конфлуентне зоне казеозне некрозе, окружене гранулационим ткивом са Лангерхансовим ћелијама (Слика 2); 2) грануломатозне лезије са централном казеозном некрозом, местимично и калцификацијама и дебелим фиброзним слојем на периферији; 3) зоне фиброзе са везивом различите старости, у везиву крвављења и Лангерхансове ћелије; 4) у зидовима великих бронха зоне казеозне некрозе, окружене гранулационим ткивом и запаљењским ћелијским инфилтратом (Слика 3); 5) казеозна некроза зидова артерија плућа; 6) на танком и дебелом цреву (Слика 4) и у мезентеријумским лимфним чворовима такође су нађене микроскопске промене типичне за туберкулозу. Установљени су и пирулентна бронхопнеумонија, масна промена јетре и ДИК.



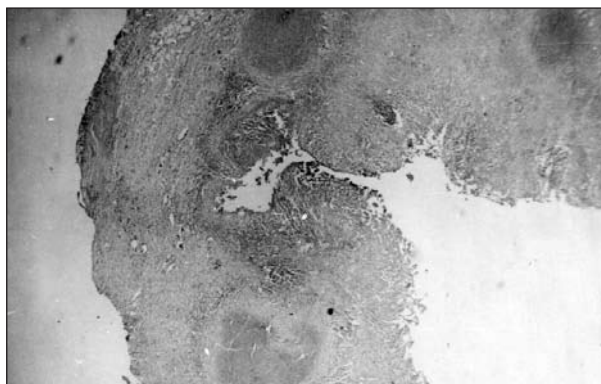
СЛИКА 1. Рендгенограм грудног коша.
FIGURE 1. Chest X-ray.



СЛИКА 2. Туберкулоза плућа.
FIGURE 2. Pulmonary tuberculosis.



СЛИКА 3. Туберкулозне промене на бронху.
FIGURE 3. Bronchial tuberculous changes.



СЛИКА 4. Туберкулоза црева.
FIGURE 4. Intestinal tuberculosis.

Бојењем Кињуновим (*Kinyoun*) раствором – модификованим бојењем по Цил-Нелзену (*Ziehl-Neelsen*) – доказани су ацидоалкохолорезистентни бацили у описаним променама ткива плућа, црева и мезентеријумских лимфних чворова. Обдукциони закључак је био: смрт је природна и наступила је услед туберкулозе плућа и црева и насталих компликација.

ПРИКАЗ ДРУГОГ СЛУЧАЈА

Мушкарац стар 35 година, пушач и алкохоличар, до пре годину дана здрав, жалио се на упоран кашаљ и повишену температуру, али је одбијао да оде код лекара. Затечен је мртав у свом стану, у лежећем ставу на поду, са траговима крви на лицу и шакама, као и на неколико места у стану, што је побудило сумњу на убиство. Судскомедицинском обдукцијом и микроскопским прегледом утврђено је да је реч о природној смрти изазваној дисеминованом милијарном и кавернозном туберкулозом плућа, са провалом зида бронха у суседне гране артерије плућа и следственим обилним крвављењем.

ДИСКУСИЈА

Клинички значај непрепознате туберкулозе

У првом случају кавернозна туберкулоза плућа компликовала се цревном дисеминацијом инфекци-

је, што је остало клинички непрепознато, те је смртни исход наступио услед туберкулозе плућа и црева и насталих компликација. Очигледно је да и у данашње време и после детаљног клиничког испитивања туберкулоза може остати за живота непрепозната уколико се на њу благовремено не посумња, чак и када је ово обољење узрок смрти. У периоду 1990-1995. године у Институту за плућне болести и туберкулозу Клиничког центра Србије у Београду забележено је 16 случајева у којима је за живота непрепозната туберкулоза откривена тек на обдукцији. Код две трећине ових особа утврђене су здравствене тегобе које су трајале дуже од три месеца, а као клиничка дијагноза најчешће је навођена неоплазма [5]. У нашој средини раније су описани случајеви недијагностикованог туберкулозног менингитиса [6]. У десетогодишњем обдукционом материјалу просектуре у Окланду (САД) забележено је 30 случајева туберкулозе, од којих је 70% било за живота недијагностиковано [7].

Дијагностиковање удружене плућне и ванплућне туберкулозе може бити проблематично, првенствено због неспецифичне клиничке слике ванплућног туберкулозног процеса, који може указивати на неко друго обољење, а не на туберкулозу. У првом приказаном случају, због доминантних абдоменских симптома и знакова, посумњало се на неоплазму абдомена са дисеминацијом у плућа. Мада се у склопу клиничке слике туберкулозе плућа (и без ширења процеса на цревни тракт) могу јавити неспецифични гастроинтестинални поремећаји, на могућност туберкулозног ентеритиса требало би посумњати код свих болесника са дијагностикованом туберкулозом плућа код којих настану изражена анорексија, бол у трбуху и дијареја. Иако налаз физичког прегледа може бити негативан, у половини случајева илеоцекумске локализације туберкулозе црева може се опипати тумефакција у десној илијачној јами, која може побудити сумњу на неоплазму [8]. И код болесника код којих није постављена дијагноза туберкулозе плућа у диференцијалној дијагнози требало би помислити на туберкулозни ентеритис (ентероколитис) уколико се жале на претходно поменуте клиничке манифестације (анорексија, бол у трбуху и дијареја), нарочито када су тегобе упорне и не могу се објаснити неким другим патолошким стањем. Закаснила или непостављена дијагноза туберкулозе неретко доводи до смрти болесника. Ранијим истраживањима установљено је да управо касна дијагноза представља један од основних фактора умирања од туберкулозе [9].

Епидемиолошки значај непрепознате туберкулозе

Обе приказане особе су дуже време боловале од кавернозне туберкулозе плућа, представљајући тако сталан извор инфекције. У другом случају оболели од туберкулозе имао је типичне симптоме (упоран кашаљ, субфебрилност), али се и поред тога није обратио лекару, што је довело до смрти од обољења које се могло успешно дијагностиковати и лечити. Овај случај указује на потребу ширег здравстве-

ног просвећивања нашег становништва о туберкулози као актуелном социјалномедицинском проблему. Рано дијагностиковање туберкулозе и активно трагање за новим случајевима представљају неопходне предуслове за благовремено лечење и ефикасну превенцију ширења туберкулозе [10-13].

Судскомедицински значај непрепознате туберкулозе

Оба приказана случаја имала су обележја тзв. сумњиве природне смрти јер су извесне чињенице у почетку основано побуђивале сумњу на насилну смрт. У првом случају анамнестички подаци указивали су на могућност да је жена умрла због повреда које јој је нанео њен супруг, а у другом случају сумњу на убиство побудили су многи трагови крви нађени на лешу и у његовој околини. У оба случаја сумња на насилну смрт са сигурношћу је отклоњена на основу обдукционог и патохистолошког налаза.

Чињеница да је у првом приказаном случају смртоносна туберкулоза плућа и црева остала непрепозната и поред контакта болеснице с много лекара различитих специјалности отвара питање могуће кривичне одговорности лекара због несавесног лечења болесника (*Члан 126. Кривичног закона Републике Србије каже: „Лекар који њи љружању лекарске љомоћи љримени очииледно нейодобно средсйво или очииледно нейодобан начин лечења (...) и шиме љроузрокује љојоришање здравсйвеној сйћања некој лица казниће се зашвором до шри љодине.“*) Несумњиво је да су у првом приказаном случају примењен начин и примењена средства лечења очигледно били неподобни за туберкулозу, што је неминовно било праћено напредовањем обољења и смртним исходом. Тиме су се стекла оба законска критеријума кривичне одговорности лекара. Како је примена неподобног лечења била последица непостављене дијагнозе, основно питање које треба решити у судскомедицинском вештачењу оваквих случајева односи се на разјашњавање околности које су утицале на то да смртоносна туберкулоза остане клинички непрепозната.

ЗАКЉУЧАК

Наведени епидемиолошки подаци и приказани случајеви упућују на закључак да лекари у нашој средини и данас могу очекивати настанак различитих облика туберкулозе, који код закаснеле или изостале дијагнозе могу изазвати и смрт оболеле особе, што представља не само значајан медицински, већ и потенцијално кривичноправни проблем. Значајно је да лекари у свакодневном раду мисле на могућност туберкулозе, нарочито код болесника са дуготрајним и типичним симптомима и знацима овог обољења (губитак у телесној тежини, субфебрилне температуре, кашаљ). Уколико се уз претходно поменуте клиничке манифестације код болесника јаве и изражене гастроинтестиналне тегобе, требало би посумњати на дисеминацију туберкулозног запаљења на цревни тракт. Благовремено постављена сумња омо-

гућиће циљано усмеравање дијагностичког процеса на откривање и адекватно лечење, како туберкулозе црева, тако и туберкулозе плућа, тим пре што код неких болесника гастроинтестинални симптоми могу бити прва, а некада и једина манифестација туберкулозног процеса у плућима [8].

Приликом постављања сумње на туберкулозу изузетно велики значај има добро узета анамнеза ради откривања фактора ризика и других показатеља могуће туберкулозе (у првом приказаном случају лош социоекономски статус болеснице и податак о ранијем лечењу због неког обољења плућа, који је приликом узимања анамнезе био неоправдано занемарен). Посебну пажњу треба усмерити на откривање припадности болесника некој од група које су под већим ризиком за оболевање од туберкулозе у нашој земљи (*HIV* инфекција и сида, алкохолизам, дијабетес, силикоза, хронична инсуфицијенција рада бубрега, малигнитети, дуготрајно лечење гликокортикоидима, стања после операција гастроинтестиналног тракта, малнутриција изазвана гладовањем или малапсорпцијом, особе које живе у лошим социоекономским условима, као што су избеглице, затвореници, скитнице, и слично). Бољем дијагностиковању туберкулозе могли би да допринесу програми континуиране медицинске едукације усмерени на упознавање лекара с актуелним епидемиолошким стањем туберкулозе међу становништвом, као и клиничким манифестацијама овог обољења у случајевима удружених плућних и ванплућних лезија.

НАПОМЕНА

Део овога рада саопштен је на 33. Светском конгресу о здрављу плућа, који је организовао Међународни савез за борбу против туберкулозе и обољења плућа (*33rd World Congress on Lung Health of the IUALTD*) у Монтреалу, у Канади, 2002. године, а сажетак је штампан у зборнику поводом овог конгреса.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Global tuberculosis control. Publication no. WHO/CDC/TB/99.259. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1999. p.2-34.
2. Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Ravigione MC. Global burden of tuberculosis. Estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. JAMA 1999; 282:677-86.
3. Gledović Z, Jovanović M, Pekmezović T. Tuberculosis trends in Central Serbia in the period 1956-1996. Int J Tuberc Lung Dis 2000; 4:32-5.
4. Euro TB and the National Coordinators for Tuberculosis Surveillance in the WHO European Region. Surveillance of tuberculosis in Europe. Report on tuberculosis cases notified in 1999. Saint-Maurice, France: WHO Collaborating Centre for the Surveillance of Tuberculosis in Europe; 2002.
5. Radosavljević T, Vučinić V, Đurić O, Jaković R. Tuberculosis cause of death-possible mistaken diagnosis – study from 16 autopsies. Book of abstracts ERS Annual congress. Geneva, Switzerland; 1998. p.220s.
6. Dožić S, Cvetković D, Stevanović G, Jovanović V. Clinically undiagnosed cases of tuberculous meningitis. I. General review, statistics and pathology. Srp Arh Celok Lek 1976; 104(7-8):503-12.
7. Lum D, Koelmeyer T. Tuberculosis in Auckland autopsies, revisited.

- ed. N Z Med J 2005; 118(1211):U1356.
8. Glišić LJ. Oboljenja tankog creva. In: Stefanović S, editor. Interna medicina. Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga; 1979. p.497-8.
 9. Lee JK, Ng TH. Undiagnosed tuberculosis in hospitalized patients – an autopsy survey. J R Soc Health 1990; 110(4):141-3.
 10. Pronyk PM, Kahn K, Hargreaves JR, Tollman SM, Collinson M, Hausler HP, Porter JD. Undiagnosed pulmonary tuberculosis deaths in rural South Africa. Int J Tuberc Lung Dis 2004; 8(6):796-9.
 11. Lobato MN, Royce SE, Mohle-Boetani JC. Yield of source-case and contact investigations in identifying previously undiagnosed childhood tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 2003; 7(12 Suppl 3):391-6.
 12. Moonan PK, Quitugua T, Cox RA, Weis SE. Associate investigations: detection of tuberculosis infections in children resulting in discovery of undiagnosed tuberculosis in adults. J Am Osteopath Assoc 2002; 102(7):397-400.
 13. Sanchez-Perez HJ, Hernan MA, Hernandez-Diaz S, Jansa JM, Halperin D, Ascherio A. Detection of pulmonary tuberculosis in Chiapas, Mexico. Ann Epidemiol 2002; 12(3):166-72.

UNDIAGNOSED TUBERCULOSIS AS CLINICAL, EPIDEMIOLOGICAL AND MEDICOLEGAL PROBLEM: REPORT OF TWO CASES

Slobodan SAVIĆ¹, Branislava SAVIĆ², Vesna ŠKODRIĆ³

¹Institute of Forensic Medicine, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade;

²Institute of Microbiology and Immunology, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade;

³Institute of Pulmonary Diseases, Clinical Center of Serbia, Belgrade

ABSTRACT

The authors present two cases of undiagnosed tuberculosis in order to point out clinical, epidemiological and medicolegal importance of such cases. The first patient was a 29-year old woman, who died after 10-day hospital treatment, but true nature of her disease remained undiscovered. Due to her known marital problems, as well as numerous bruises developed as a consequence of hemorrhagic syndrome, violent death caused by injuries inflicted by her husband was suspected. Medicolegal autopsy and microscopic examination revealed fatal tuberculosis of the lungs, and small and large intestines. In another case, a 35-year old male died suddenly and unexpectedly, being found dead in his flat where numerous blood traces were noticed during the scene investigation. Therefore, possible homicide was suspected. Medico-legal investigation proved pulmonary tuberculosis as a cause of natural death. Presented cases point out the fact that even nowadays both pulmonary and extrapulmonary tuberculosis may remain clinically undiscovered, even when this disease is a

cause of death. Hence, physicians should always keep in mind possible tuberculosis, especially in patients with long-lasting typical symptoms and signs. In both reported cases, the individuals suffered from cavernous pulmonary tuberculosis being thus a permanent source of infection. From medicolegal point of view, described cases represent examples of so called suspicious natural death. On the other hand, the fact that fatal tuberculosis remained clinically undiagnosed may make physicians be accused of medical negligence and malpractice.

Key words: tuberculosis; diagnosis; suspicious death

Slobodan SAVIĆ
Institut za sudsku medicinu
Medicinski fakultet
Deligradska 31a, 11000 Beograd
Tel.: 011 2682 522
Faks: 011 2641 140
E-mail: brana.s@eunet.yu

ИЗОЛОВАНА МЕТАСТАЗА ГРАНУЛОЗА-ЋЕЛИЈСКОГ ТУМОРА ЈАЈНИКА У МЕЗЕНТЕРИЈУМУ ТАНКОГ ЦРЕВА 19 ГОДИНА ПОСЛЕ САЛПИНГО-ООФОРЕКТОМИЈЕ

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

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

²Институт за хематологију, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Гранулоза-ћелијски тумори су ретки малигни тумори јајника који припадају групи стромалних (мезенхимних) тумора сексуалне врпце. Настају од специјализованих стромалних ћелија јајника. Гранулоза-ћелијски тумори јајника су код 95% болесница једностранни. После операције више од 90% оперисаних болесница преживи дуже од 10 година. Прогноза ових тумора је добра, али је слаба кад је тумор већи, кад је лоше диференциран и кад има висок митотски индекс. Рецидиви се могу јавити чак и 25 година после хируршког лечења.

Приказ болесника Аутори приказују болесницу стару 54 године код које је ултрасонографијом откривен а операцијом одстрањен лоптаст, добро ограничен тумор корена мезентеријума, уз саму четврту порцију дуоденума и почетни део јејунума, за који је хистолошким и имунохистохемијским испитивањем доказано да је реч о метастази гранулоза-ћелијског тумора јајника, од којег је болесница хируршки лечена 19 година раније. Постооперациони опоравак је био нормалан. Двадесет шест месеци касније јавио се рецидив тумора у лимфној жлезди на исходишту доње мезентеричне артерије, пречника од око 4 *cm*, који је без тешкоћа идеално одстрањен заједно с околним масним ткивом и лимфним жлездама. После нормалног постооперационог тока код болеснице више нема симптома обољења.

Закључак Колико ми знамо, ово је први случај изоловане метастазе гранулоза-ћелијског тумора у мезентеријум танког црева који се јавио тако касно, 19 година после салпинго-оофоректомије.

Кључне речи: јајник; гранулоза-ћелијски тумор; метастаза; мезентеријум

УВОД

Гранулоза-ћелијски тумори (ГЋТ) јајника су ретки тумори који се обично откривају у раној фази болести, а код којих се хируршком ексцизијом постижу врло добри резултати. Тумори, међутим, могу рецидивирати чак и много година после хируршког лечења, те је потребно дуготрајно, практично доживотно, надгледање оперисаних болесница. Метастазе су најчешће у јетри и плућима, али се могу јавити и на врло неуобичајеним местима. Током 2004. године лечили смо болесницу с изолованом метастазом ГЋТ на необичном месту – у мезентеријуму танког црева, и то 19 година после примарне операције.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Болесница стара 54 године примљена је на хируршко лечење средином јула 2004. године због бола у левој половини трбуха и без икаквих других симптома. Деветнаест година раније одстрањен јој је тумор десног јајника, за који је хистопатолошки доказано да је био ГЋТ. Параумбиликално лево палпирао се лоптаст тумор, равне површине, мало осетљив и ограничено покретан. Стандардни лабораторијски налази били су у границама нормалних вредности. Туморски показатељи нису одређивани. Ултрасонографски, између репа панкреаса и доњег пола левог бубрега уочен је ретроперитонеумски тумор саћастиг изгледа, промера 95×100 *mm*. Радиографски налаз плућа је био нормалан. На налазу компјутеризоване томографије (СТ) такође је уочен добро ограни-

чен, лоптаст тумор хетеродензне структуре, промера 98×93 *mm*, без увећаних околних лимфних жлезда.

Болесница је оперисана крајем јула 2004. године. Десни јајник и јајовод су недостајали, а остали налази у карлици, као и леви јајник, били су нормални. Цео налаз у абдомену био је нормалан, осим што је у корену мезентеријума, близу четврте порције дуоденума и почетног дела јејунума, утврђен добро ограничен, лоптаст тумор (Слика 1), који је, без већег крвављења, у потпуности одстрањен. Увећаних жлезда није било. Леви јајник је био потпуно нормалан. Постооперациони ток је такође протекао нормално, а бол на који се болесница пре операције жалила се из-

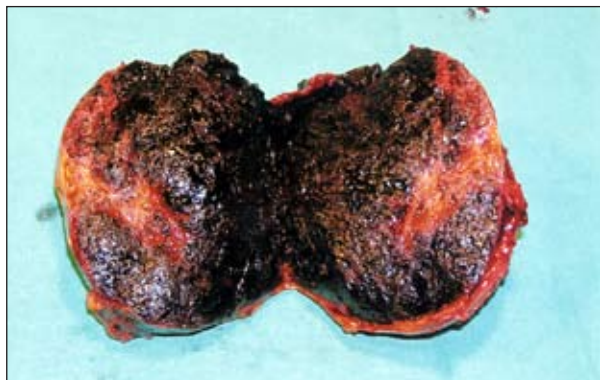


СЛИКА 1. Тумор у мезентеријуму танког црева, близу четврте порције дуоденума.

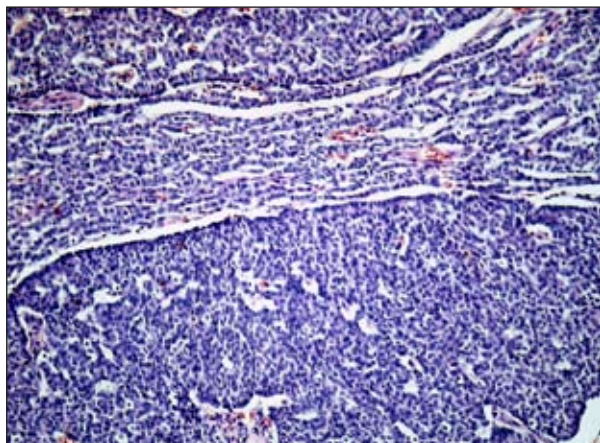
FIGURE 1. Granulosa cell tumour in the mesentery, close to the 4th portion of duodenum.

губио. Двадесет шест месеци после хирушког лечења јавио се рецидив пречника од око 4 cm, који се налазио лево од дуоденума, у близини исходишта доње мезентеричне артерије, који је без тешкоћа идеално одстрањен заједно с околним масним ткивом и лимфним жлездама.

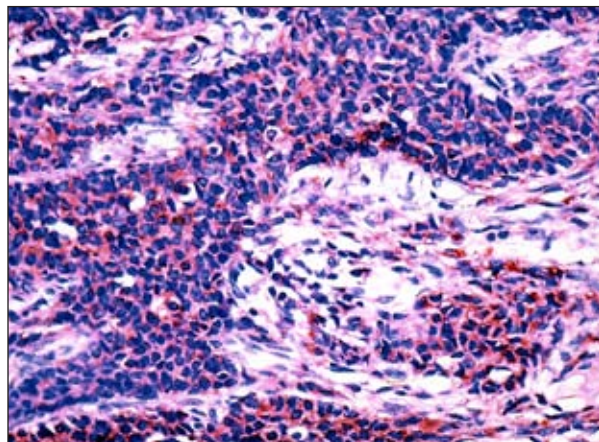
Опис препарата: Макроскопски, овоидни, нодозни тумор, димензија 120×85×80 mm, прекривен глатком смеђом серозном овојницом, на пресецима највећим делом био је прожет крвављењима и коагулумима крви (Слика 2). Само местимично уочавале су се зоне светлосмеђег до светлоружичастог меканог туморског ткива. Микроскопски, уочене су солидне плаже релативно униформних туморских ћелија, угластих и зарезаних једара, који инфилтришу масно ткиво, а прожете су већим зонама крвављења. Туморска инфилтрација састављена од полиједричних ћелија интермедијарне величине, често са кубичном или цилиндричном морфологијом светлеозинофилне цитоплазме. Цилиндричне ћелије нису показивале базалну позицију једара, ни светлу апексну цитоплазму према луменима или средишњим деловима затворених тубула. Друге ћелије биле су организоване у нејасне широке тубуло-трабекуларне структуре, окружене фиброматозном стромом (Слика 3). Једра су најчешће била униформна, светла и засићена, што и одговара гранулоза-ћелијском типу стромалних ћелија. Митотски индекс и нуклеар-



СЛИКА 2. Тумор на пресеку.
FIGURE 2. The tumor on cross section.



СЛИКА 3. Туморска организација је претежно трабекуларна, описује се у виду „водене свиле“, а делом микрофоликулска (H&E, ×56).
FIGURE 3. Histological organization is mostly trabecular of so-called watered silk pattern and rarely microfollicular pattern (H&E, ×56).



СЛИКА 4. Имунохистохемијска реактивност туморских ћелија на анти-алфа-инхибин је конзистентна с морфолошком сликом гранулоза-ћелијског тумора јајника (LSAB+ техника, AEC визуелизација, ×56).
FIGURE 4. Anti-alpha-inhibin immunostaining of tumor cells was consistent with the suggestive histomorphology (LSAB+ technique, AEC visualization, ×56).

на анаплазија били су ниски и није било туморске некрозе. Како се на основу морфолошке слике није са сигурношћу могла утврдити хистогенеза тумора, тј. да ли је у питању примаран тумор или метастаза, урађено је имунохистохемијско испитивање.

Евидентна је била антивиметин и антиинхибин имунореактивност у највећем броју туморских ћелија и слабије фокалне и антимиелан А реактивности (Слика 4). Дефинитивна дијагноза била је: *Granulosa cell tumor ovarii, metastaticum radices mesenterii*.

ДИСКУСИЈА

Гранулоза-ћелијски тумори (ГЋТ) јајника чине око 5% малигних тумора јајника, а најчешће се јављају око 50. године и у пубертету [1]. Код 95% болесница ови тумори су једнострани [2]. Они обично луче естрогене hormone, највише естрадиол, ретко андрогене. Гранулоза-ћелије и тека-ћелије на имунохистохемијском испитивању производе и широк спектар стероидних hormone [2]. Најчешће се испољавају вагиналним крвављењем, које је обично изазвано хиперплазијом ендометријума, а понекад диференцираним аденокарциномом, за који се сматра да је последица дуготрајне експозиције епитела утеруса естрогенима из тумора [3]. Код руптуре тумора јављају се бол у трбуху и хематоперитонеум, праћен хипотензијом, што код младих жена наводи на дијагнозу ектопијске трудноће [3]. Објективно посматрано, обично се налази пелвисни тумор који се лако доказује ултрасонографским прегледом [3].

Дијагноза ГЋТ поставља се класичном хистологијом и имунохистохемијским испитивањима на одабрана антитела [1, 4]. Сматра се да је инхибин кључни показатељ гранулоза-ћелијских тумора, како у примарном тумору, тако и у њиховим метастазама [5, 6]. Инхибин се може мерити и квантитативно у крви и типично је око седам пута већи у односу на ниво у пременопаузној фази [7]. И после одстрањења тумора повећане вредности инхибина могу се задр-

жати наредне две године, те их као такве не треба узимати као сигуран знак рецидива болести и на основу тога постављати индикацију за поновно хируршко лечење. Тек после две године од операције повећане вредности инхибина треба узети као озбиљну индикацију за постојање рецидива болести и евентуалну поновну операцију. Према томе, инхибин је вредан туморски показатељ за постављање дијагнозе не само примарног, већ и рецидивног ГЋТ [7]. ГЋТ метастазирају у јетру [8] и плућа [9], али и на неуобичајена места, као што су надбубрег [10], зид абдомена [11], мозак [12]. Метастаза у мезентеријум танког црева, као код наше болеснице, врло је неуобичајена јер се налази изван анатомски уобичајених хематогених и лимфогених путева метастазирања. Ми нисмо нашли опис метастазе овог тумора у мезентеријуму танког црева.

Лечење ГЋТ је хируршко. Код жена које нису у генеративном периоду уобичајене су хистеректомија и салпинго-оофоректомија, док се код жена у генеративном периоду препоручује конзервативна операција, једнострани салпинго-оофоректомија [3], и то пре свега код жена у првом и другом стадијуму болести које желе да сачувају плодност. Чак и до 50% ових жена касније је имало зачеће [13].

Вредност постоперационе адјувантне хемиотерапије, која се иначе најчешће примењује код макроскопски резидуалне болести, тешко је проценити. Нема доказа који би потврдили корист од системске хемиотерапије код ове групе болесница [14], па се сматра да је она резервисана за високоризичне случајеве [3]. У одмаклој фази болести хемиотерапија комбинацијом цисплатина или винбластина са блеомицином, даје највећи проценат клиничког одговора [15]. Радиотерапија може довести до клиничког одговора с појединачним трајним ремисијама код жена с перзистентним или рецидивним ГЋТ [16]. Код болесница с рецидивним или метастатском болешћу лечење је често палијативно [15], али ипак, кад год је то могуће, хируршко. Овим начином лечења се могу постићи врло добри резултати, што је било и код наше болеснице. Према томе, лечење ГЋТ треба прилагодити конкретној болесници [15].

Прогноза код већине жена са ГЋТ је веома добра, јер се дијагноза обично поставља у раном стадијуму болести, а знатно је боља у првом стадијуму него у другом, трећем и четвртном. Агресивно понашање ГЋТ бележи се кад у време хируршког лечења постоје метастазе или инвазија околних структура. Прогноза је мање повољна и кад је тумор велики, кад је болесница стара, кад постоје абдоменски симптоми, кад је тумор руптурирао, кад је лоше диферентован и кад има висок митотски индекс [2, 3]. Прогноза у првом стадијуму је лоша кад је митотски индекс већи и ако је дошло до руптуре тумора [3]. Насупрот томе, врло ниска пролиферациона активност и изостанак прејаке експресије *p53* протеина иду са беничним клиничким понашањем већине ГЋТ [4].

Више од 90% болесница са ГЋТ преживи десет година после хируршког лечења [2]. Рецидиви се могу јавити и врло касно, чак после 25 година од операције [2]. Локални рецидив се јавља чешће код стадијума II-IV, када постоји туморска инвазија крвних су-

дова капсуле тумора и код старих болесница [17]. Како се рецидиви могу јавити и после много година, неопходно је ове болеснице дуготрајно надгледати [3], практично доживотно [18]. Поновним операцијама се често могу постићи добри резултати, што је учињено и код наше болеснице.

ЗАКЉУЧАК

Гранулоза-хелијски тумори су ретки малигни тумори јајника који припадају групи стромалних (мезенхимних) тумора сексуалне врпце, а настају од специјализованих стромалних хелија јајника и најчешће су једнострани. Хируршко одстрањење тумора је код већине болесница могуће. Прогноза код успешно оперисаних болесница је врло добра, чак 90% њих преживи више од 10 година. Велики тумори, лоша диференцијација и висок митотски индекс су фактори слабије прогнозе. Оперисане болеснице се морају доживотно надгледати јер се рецидиви болести могу јавити и 25 година после хируршког лечења.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bompas E, Freyer G, Vitrey D, Trillet-Lenoir V. Granulosa cell tumour: review of the literature. *Bull Cancer* 2000; 87(10):709-14.
2. Kraus FT. Female genitalia. In: Kissane JM, editor. *Anderson's Pathology*. 9th ed. St Louis: Mosby Comp; 1990. p.1620-725.
3. Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol* 2003; 21(6):1180-9.
4. Horny HP, Marx L, Krober S, Luttes J, Kaiserling E, Dietl J. Granulosa cell tumor of the ovary. Immunohistochemical evidence of low proliferative activity and virtual absence of mutation of the *p53* tumor-suppressor gene. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 47(2):133-8.
5. Flemming P, Wellmann A, Maschek H, Lang H, Georgii A. Monoclonal antibodies against inhibin represent key markers of adult granulosa cell tumors of the ovary even in their metastases. A report of three cases with late metastasis, being previously misinterpreted as hemangiopericytoma. *Am J Surg Pathol* 1995; 19(8):927-33.
6. Costa MJ, Ames PF, Walls J, Roth LM. Inhibin immunohistochemistry applied to ovarian neoplasms: a novel, effective, diagnostic tool. *Hum Pathol* 1997; 28(11):1247-54.
7. Jobling T, Marners P, Healy DL, et al. A prospective study of inhibin in granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 1994; 55(2):285-9.
8. Jacobs IA, Chang CK, Salti G. Hepatic radiofrequency ablation of metastatic ovarian granulosa cell tumors. *Am Surg* 2003; 69(5):416-8.
9. Sasano S, Yamamoto H, Otsuka T, Imura Y, Nishii N, Nitta S. Pulmonary multiple metastases of ovarian granulosa cell tumor 15 years after initial diagnosis. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 48(10):655-8.
10. Ziarkiewicz-Wroblewska B, Gornicka B, Pawlak J, et al. Granulosa cell tumor of the ovary metastasizing to adrenal gland 13 years after initial diagnosis--diagnostic difficulties and immunohistochemical study. *Wiad Lek* 2003; 56(11-12):594-7.
11. Drachenberg CB, Mendenhall S, Papadimitriou JC. Adult-type granulosa cell tumor, presenting as extraovarian metastases: ultrastructural diagnosis. *Ultrastruct Pathol* 1996; 20(3):231-9.
12. Ebel H, Villagran R, Conzen M, Schnabel R, Oppel F. Solitary intracranial late metastasis of a granulosa cell tumor of the ovary. Case report and review of the literature. *Neurochirurgia (Stuttg)* 1993; 36(4):131-4.
13. Demeter A, Csapo Z, Szantho A, Balega J, Sipos N, Papp Z. A retrospective study of 27 ovarian tumors of low malignant potential. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002; 23(5):415-8.
14. Al-Badawi IA, Brasher PM, Ghatage P, Nation JG, Schepansky A, Stuart GC. Postoperative chemotherapy in advanced ovarian gran-

- ulosa cell tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2002; 12(1):119-23.
15. Segal R, DePetrillo AD, Thomas G. Clinical review of adult granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 1995; 56(3):338-44.
 16. Wolf JK, Mullen J, Eifel PJ, Burke TW, Levenback C, Gershenson DM. Radiation treatment of advanced or recurrent granulosa cell tumor of the ovary. *Gynecol Oncol* 1999; 73(1):35-41.
 17. Costa MJ, Walls J, Ames P, Roth LM. Transformation in recurrent ovarian granulosa cell tumors: Ki67 (MIB-1) and p53 immunohistochemistry demonstrates a possible molecular basis for the poor histopathologic prediction of clinical behavior. *Hum Pathol* 1996; 27(3):274-81.
 18. Belz J, Wakker R, Hoepffner J, Caselitz J. Metastasis surgery in granulosa cell tumor--determining indications and tumor after care. *Langenbecks Arch Chir* 1992; 377(1):25-7.

ISOLATED METASTASIS OF THE GRANULOSA CELL TUMOR OF THE OVARY IN THE SMALL INTESTINE MESENTERY 19 YEARS AFTER SALPINGO-OOPHORECTOMY

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

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

²Institute of Hematology, Clinical Center of Serbia, Belgrade

INTRODUCTION Granulosa cell tumour is uncommon malignant tumor which belongs to the sexual cord-stromal tumors of the ovary. It arises from the specialized stromal cells of the ovary. These tumors are unilateral in 95%. Over 90% of patients survive more than 10 years after surgery, but the recurrence may appear even 25 years after surgery.

CASE REPORT The authors present a 54-year old woman who was admitted for abdominal pain and ultrasonography revealed tumor in the abdomen. During the surgery, a spheric, well circumscribed tumor of the mesentery, close to the fourth portion of duodenum, was excised. Histological and immunohistochemical examinations verified that it was the metastasis of the granulosa cell tumor of the ovary that had been removed 19 years ago when salpingo-oophorectomy had been performed. Postoperative recovery was uneventful. Twenty six months later, the tumor 4 cm in diameter recurred, and was localized to the left of duodenum, close to the inferior mesen-

teric artery, which was perfectly ideally, together with fat tissue and surrounding lymph nodes. She has remained symptom free so far.

CONCLUSION To the best of our knowledge, this is the first case of the isolated metastasis of the granulosa cell tumor in the mesentery, that appeared 19 years after original surgery.

Key words: ovary; granulosa cell tumor; metastasis; mesentery

Radoje ČOLOVIĆ
Institut za bolesti digestivnog sistema
Klinički centar Srbije
Dr Koste Todorovića 6, 11000 Beograd
Tel.: 011 361 0715 / lokal 133
Faks: 011 361 8669
E-mail: marcolov@eunet.yu

ЛЕЧЕЊЕ МЕТАБОЛИЧКОГ СИНДРОМА

Ljiljana HASTREITER¹, Драган МИЦИЋ²¹Institut für Pharmakologie, Universität Erlangen-Nuremberg, Немачка;²Институт за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Метаболички синдром, као синдром савременог друштва, одликују следеће компоненте: абдоменска гојазност, дислипидемија, артеријска хипертензија, хипергликемија, хиперинулинемија, односно резистенција на инсулин, дисфункција бубрега и микроалбуминурија. Све компоненте синдрома су познати фактори ризика за настанак кардиоваскуларних обољења. Познато је такође да је код особа с метаболичким синдромом већа предиспозиција за настанак дијабетеса. Зато лечење метаболичког синдрома представља важну окосницу у процесу превенције поменутих компликација. Фармаколошко лечење метаболичког синдрома подразумева примену неколико група лекова, у које се убрајају антихипертензивни лекови, орални антидијабетици, инсулин, статини, односно фибрати, као и лекови против гојазности.

Кључне речи: метаболички синдром; фармаколошко лечење

УВОД

Метаболички синдром представља кардиоваскуларни фактор ризика са типичном констелацијом липидних и нелипидних поремећаја, блиско повезаних с резистенцијом на инсулин [1]. Ради стандардизације дефиниције, Светска здравствена организација (СЗО) и ATP III [The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP), Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III)] су објавили пет критеријума за клиничку дијагнозу метаболичког синдрома [2, 3] (Табела 1). За постављање клиничке дијагнозе метаболичког синдрома, према дефиницији СЗО, неопходне су две, односно три компоненте из дефиниције ATP III, услед чега фокус лечења може да варира [4]. Заједничко присуство артеријске хипертензије, гојазности, дислипидемије и резистенције на инсулин захтева вишеструко медикаментно лечење, које подразумева примену антихипертензивних лекова, антилипидемика, лекова који побољшавају периферну осетљивост на инсулин (тзв. *insulin sensitizers*) и лекова против гојазности [5].

АНТИХИПЕРТЕНЗИВНИ ЛЕКОВИ

Циљ лечења артеријске хипертензије је смањење инциденције оштећења циљних органа, настанка кардиоваскуларних компликација и цереброваскуларних инсульта [6]. Као што се види из табеле 1, критеријуми за дијагностиковање артеријске хипертензије према два дефиницијама су различити.

ACE инхибитори и AT₁ антагонисти

Повишена активност система ренин-ангиотензин-алдостерон једна је од одлика резистенције на инсулин. ACE инхибитори, као и антагонисти AT₁ рецептора (AT₁), поред антихипертензивног дејства, испољавају повољан метаболички ефекат и смањују оштећење циљних органа [7]. Структурно слични,

ACE инхибитори имају исти антихипертензивни ефекат, али су њихови ефекти на осетљивост на инсулин различити. Раније је преовладавало мишљење да метаболички ефекти нису заједничка одлика читаве фармаколошке групе, већ да зависе од структуре сваког појединачног лека из исте групе [9]. Када се, међутим, анализирају резултати неколико студија, постаје јасно да хронична примена ACE инхибитора доводи до побољшања периферне осетљивости на

ТАБЕЛА 1. Дијагностички критеријуми Светске здравствене организације и ATP III за метаболички синдром код особа са нормалном толеранцијом гликозе.

TABLE 1. Dignostic criteria of World Health Organization and ATP III for metabolic syndrome in persons with normal glucose tolerance.

Критеријуми СЗО WHO criteria
Резистенција на инсулин Insulin resistance
Базна гликемија $\geq 6,1$ mmol/l Fasting glycemia ≥ 6.1 mmol/l
Артеријска хипертензија $\geq 160/90$ mm Hg Arterial hypertension $\geq 160/90$ mm Hg
Хипертриглицеридемија $\geq 1,7$ mmol/l или HDL-холестерол $< 0,9$ mmol/l (м) / $< 1,0$ mmol/l (ж) Hypertriglyceridemia ≥ 1.7 mmol/l or HDL-cholesterol < 0.9 (m) mmol/l / < 1.0 mmol/l (f)
BMI > 30 kg/m ² или обим струк-кук > 90 cm (м) / 85 cm (ж) BMI > 30 kg/m ² or waist-to-hip circumference > 90 cm (m) / 85 cm (f)
Албуминурија ≥ 20 μ g/минут Albuminuria ≥ 20 μ g/minute
Критеријуми ATP III ATP III criteria
Базна гликемија $\geq 6,1$ mmol/l Fasting glycemia ≥ 6.1 mmol/l
Артеријска хипертензија $\geq 130/85$ mm Hg Arterial hypertension $\geq 130/85$ mm Hg
Хипертриглицеридемија $\geq 1,7$ mmol/l или HDL-холестерол $< 0,9$ mmol/l (м) / $< 1,0$ mmol/l (ж) Hypertriglyceridemia ≥ 1.7 mmol/l or HDL-cholesterol < 0.9 (m) mmol/l / < 1.0 mmol/l (f)
Обим струк-кук 102 cm (м) / > 88 cm (ж) Waist-to-hip circumference 102 cm (m) / > 88 cm (f)
HDL-холестерол $< 1,0$ mmol/l (м) / < 1.3 mmol/l (ж) HDL-cholesterol < 1.0 mmol/l (m) / < 1.3 mmol/l (f)

BMI – индекс телесне масе; м – мушкарци; ж – жене
BMI – Body Mass Index; m- male; f – female

инсулин и да је то одлика читаве групе ACE инхибитора, а не појединачних препарата из поменуте групе [10]. Повећање индекса осетљивости на инсулин за једну јединицу доводи до смањења ризика за настанак артеријске хипертензије за 10% [8].

Резултати већине студија су недвосмислено показали улогу ACE инхибитора у превенцији кардиоваскуларних компликација код особа с метаболичким синдромом: HOPE, MICRO-HOPE, [11] ONTARGET/TRANSCEND [12] и SECURE [13]. С друге стране, студија DIABHYCAR [14] није показала превентивну улогу ACE инхибитора у настанку кардиоваскуларних компликација код особа оболелих од дијабетеса. Студија ALPINE [15] је показала да лосартан испољава позитивна метаболичка дејства, укључујући побољшање осетљивости на инсулин и дислипидемије код људи. Превенција кардиоваскуларних компликација код болесника са метаболичким синдромом и дијабетесом је потврђена за лосартан и кандесартан [16]. За сада су објављени резултати побољшања осетљивости на инсулин током примене валсартана код мачака са шећерном болешћу [17]. Ирбесартан, осим хипотензивног дејства, испољава и антиатеросклеротска дејства код особа с хипертензијом [18].

Тиазидни диуретици

Дејства тиазидних диуретика на осетљивост на инсулин су контроверзна: студија CROSS [19] је, на пример, показала погоршање осетљивости на инсулин током лечења хидрохлортиазидом, док је током извођења студије ALLHAT [20] забележено побољшање осетљивости на инсулин. Велике дозе тиазида смањују преузимање гликозе стимулисано инсулином, чиме смањују осетљивост на инсулин и повећавају концентрацију атеросклеротске липидне фракције. Мање дозе тиазида (6,25-25 mg) показују метаболичку неутралност [9].

Студије INSIGHT и ALLHAT нису показале предност калцијумског антагониста наспрам ACE инхибитора у поређењу с тиазидним диуретиком у превенцији кардиоваскуларних компликација [21]. Тиазиди су посебно ефикасни у превенцији можданих инсульта [22], али изгледа да повећавају ризик за настанак инфаркта миокарда због погоршања осетљивости на инсулин, повећања концентрације проинсулина и базне гликемије [23].

Бета-блокатори

Чињеница је да се бета-блокатори (β -блокатори) примењују више од три деценије у лечењу артеријске хипертензије, као што је и чињеница да резултати ниједне студије у којој су примењени класични β -блокатори нису показали смањење кардиоваскуларног морбидитета и морталитета током примарне превенције у поређењу са плацебом [24]. Неразјашњене контроверзе о ефектима β -блокатора на липопротеине плазме и метаболизам гликозе могле би се тумачити структурним разликама препарата из ове групе. β -блокатори са интринзичком симпатикомимет-

ском активношћу и селективни β_1 -блокатори у знатно мањој мери изазивају поменуте поремећаје [25]. Неселективни β -блокатори, због периферне вазоконстрикције, оштећују преузимање гликозе и смањују периферну осетљивост на инсулин [26].

Резултати компаративне, тзв. карведилол-метопролол студије [27] су после три месеца показали да метопролол смањује осетљивост на инсулин за 14%, снижава вредности HDL-холестерола и повећава вредности триглицерида, док је карведилол изазвао незнатно побољшање осетљивости на инсулин, без значајних промена у вредностима липида. Метаболичка неутралност карведилола се приписује његовој компоненти α_1 [25]. Студија COMET [28] је показала да је ризик за настанак дијабетеса значајно мањи код болесника лечених карведилолом него код испитаника лечених метопрололом.

Пропранолол, као неселективни β -блокатор, изазива повишење нивоа триглицерида и смањење концентрације HDL-холестерола. С друге стране, пропранолол смањује 24-часовни профил вредности крвног притиска, са задовољавајућим вредностима у раним јутарњим сатима, као најосетљивијем периоду [29]. Целипролол, β_1 -блокатор са делимичном β_2 селективном агонистичком активношћу, побољшао је индекс осетљивости на инсулин за 35%, толеранцију гликозе, уз метаболичку неутралност у односу на базну инсулинемију, вредности триглицерида и HDL-холестерола после годину дана примене [30].

Алфа-блокатори

У односу на ефекте доказосина на осетљивост на инсулин, забележено је или неутрално дејство [31] или побољшање периферне осетљивости на инсулин које је било праћено снижењем концентрације холестерола, TNF- α и лептина [32]. Истовремено, доказосин доводи до побољшања вазодилатације зависне од ендотела, што би могло да допринесе смањењу инциденције атеросклерозе код инсулин-резистентних облика есенцијалне хипертензије [31]. Доказосин (у дози од 4 mg дневно) после шест недеља лечења значајно је смањио амбулантне вредности систолног и дијастолног притиска, без значајних промена у вредностима пулса код болесника са првим и другим степеном артеријске хипертензије [33].

Резултати студије ALLHAT [20] су показали да лечење особа с хипертензијом и оштећеном толеранцијом гликозе доказосином нема предности над лечењем хлорталидоном у односу на ризик од настанака коронарне болест, независно од побољшања гликозне кинетике. Смањена примена доказосина и других α -блокатора коинцидира с првим објављеним резултатима студије ALLHAT, што оставља отворено питање оправданости овакве консеквенце у клиничкој пракси [34].

Калцијумски антагонисти

Због структурне хетерогености и различите фармакокинетики, улога калцијумских антагониста у

превенцији кардиоваскуларних морбидитета и морталитета је у последњих неколико година контроверзна [35]. Одговор на питање да ли калцијумски антагонисти могу да преципитирају настанак кардиоваскуларних компликација су дале студије *ALLHAT* [36], *INVEST* [37] и *CONVINCE* [38], током којих претпостављена хипотеза није потврђена.

Током осмонедељног извођења студије *TRIS* [39] изостало је побољшање осетљивости на инсулин код гојазних испитаника с хипертензијом лечених нифедипином, за разлику од позитивних ефеката трандолаприла. Студијска група *CaptISM* [40] је, поредећи ефекте каптоприла и нифедипина, показала побољшање осетљивости на инсулин код болесника лечених каптоприлом и њено погоршање код испитаника с хипертензијом и андронидним типом гојазности лечених нифедипином.

Спороделујући калцијумски антагонисти II генерације дихидропиридинског типа нифедипин *SR/GITS* и барнидипин значајно побољшавају осетљивост на инсулин [41, 42]. Антихипертензивни ефекат амлодипина (III генерација) може се упоредити с ефектом рилменидина, уз изостанак побољшања осетљивости на инсулин код болесника лечених амлодипином [43]. Укупни 24-часовни антихипертензивни профил током примене I и II генерације калцијумских антагониста праћен је флукуацијама антихипертензивног ефекта, за разлику од III генерације, која има другачију фармакокинетику: ефекат наступа постепено и продуженог је дејства [44].

Имидазолински агонисти

Моксонидин и рилменидин припадају II генерацији антихипертензивних лекова са централним дејством, који делују као селективни агонисти имидазолинских (I_1) рецептора на нивоу *nucleus reticularis lateralis* у ростровентролатералном делу медуле облонгате (*NRL/RVLM*), без дејства на α_2 -рецепторе [45]. Артеријска хипертензија и метаболички синдром су праћени симпатичком хиперреактивношћу, а имидазолински агонисти делују симпатиколитички [46]. Рилменидин изазива побољшање осетљивости на инсулин, снижење концентрације укупног холестерола, *LDL*-холестерола и триглицерида [47], док моксонидин, осим добре контроле крвног притиска и побољшања осетљивости на инсулин, изазива смањење концентрације адреналина, норадреналина и ренина у плазми [48]. Повећање лучења инсулина из панкреаса стимулисаног гликозом, поред симпатиколитичког дејства, доприноси побољшању осетљивости на инсулин током лечења имидазолинским агонистима код особа с хипертензијом резистентних на инсулин [49].

Ради поређења метаболичких ефеката рамиприла и моксонидина код особа с хипертензијом и оштећеном осетљивошћу на инсулин, у току је извођење студије *MARRIAGE* [50], чији резултати још нису објављени. Антихипертензивну ефикасност моксонидина и рилменидина су потврдиле мање клиничке студије. Засад недостају веће рандомизирани компаративне студије с осталим групама антихипертензи-

ва [51]. Постмаркетиншка студија посматрања је, поред доброг хипотензивног одговора (број респондера је чак 94%), забележила просечно смањење телесне тежине за 1,4 kg после осмонедељне примене моксонидина [52].

ТИАЗОЛИДИНЕДИОНИ, ГЛИТАЗОНИ ИЛИ ТЗВ. ИНСУЛИН-СЕНЗИТИЗЕРС

Тиазолидинедиони, у које се убрајају троглитазон, росиглитазон и пиоглитазон, релативно су нова група лекова уведена 1997. године у клиничку праксу као додатна терапија код болесника са нерегулисаним дијабетесом. Ниједан од поменутих лекова у почетку није био регистрован за монотерапијску примену, већ само у комбинацији с препаратима сулфонилуреје или метформином. Троглитазон је три године касније избачен из употребе због израженог хепатотоксичног нежељеног дејства [53].

Глитазони своја фармаколошка дејства испољавају кроз селективну активност *PPAR*-у рецептора [54]. Метаболичка дејства се манифестују повећањем периферне осетљивости на инсулин, смањењем лучења инсулина, смањењем концентрације триглицерида, вредности *LDL*-холестерола у плазми, као и повећањем концентрације *HDL*-холестерола и *Lp(a)*. Васкуларни ефекти подразумевају настанак вазодилатације стимулисане инсулином, чиме се смањује периферна васкуларна резистенција и снижава крвни притисак [55]. Антиатерогена дејства су вишеструка: снижење концентрације *PAI-1*, инхибиција агрегације тромбоцита путем супресије активације фосфоинозитолног сигналног пута у тромбоцитима стимулисане тромбином, инхибиција пролиферације и миграције васкуларних глатких мишићних ћелија из медије у интиму и смањење дебљине интима-медија, као мере напредовања атеросклеротског процеса [56].

Росиглитазон већ после две недеље монотерапије доводи до побољшања осетљивости на инсулин, уз снижење вредности базне инсулинемије, триглицерида, *LDL*-холестерола, али и *HDL*-холестерола, *PAI-1*, *CRP*, систолног и дијастолног крвног притиска код особа с хипертензијом и нормалном толеранцијом гликозе [57]. Васкуларно дејство росиглитазона у смислу смањења пречника медија-интима и ране поновне ендотелизације после васкуларне интервенције потврђено је на мачкама [58]. Росиглитазон је код особа оболелих од дијабетеса истовремено с повећањем осетљивости на инсулин изазвао снижење нивоа асиметричног диметиларгинина (*ADMA*), биолошког параметра ендотелне дисфункције [59]. После монотерапије росиглитазоном (у дози од 4 mg дневно) током 26 недеља побољшана је периферна осетљивост на инсулин, а амбулантне вредности систолног и дијастолног крвног притиска су биле значајно ниже. Претпоставља се да глитазони делују хипотензивно, независно од свог метаболичког дејства [60].

После монотерапије пиоглитазоном (у дози од 30 mg дневно) током три месеца забележени су побољшање осетљивости на инсулин, снижење концентрације базне инсулинемије и *C*-пептида и побољшање

преузимања стимулирано инсулином код особа с хипертензијом које пате од дијабетеса [61].

ЛЕКОВИ ПРОТИВ ГОЈАЗНОСТИ

Фармаколошко лечење гојазности је индиковано код особа с индексом телесне масе (*BMI*) већим од 30 kg/m^2 , уз присуство додатног коморбидитета (*diabetes mellitus*, хиперхолестеролемија и артеријска хипертензија), код којих дијететски режим не даје задовољавајуће резултате. Циљ фармаколошког лечења гојазности јесте губитак 5-10% телесне масе у периоду од шест до 12 месеци [62]. Ако се преписаним леком не оствари смањење телесне масе од 2 *kg* током првог месеца лечења, индиковано је или повећање дозе преписаног лека или примена другог лека [63]. За сада су само два лека против гојазности препоручена за дуготрајну примену: силбутрамин и орлистат. Остали лекови против гојазности који се налазе на тржишту намењени су краткотрајној примени (до три месеца).

Силбутрамин

Силбутрамин инхибира поновно преузимање норадреналина и серотонина на нивоу пресинаптичких неурона, чиме потенцира централни анорексични ефекат оба трансмитера. Студија *STROM* [64] је показала просечно смањење телесне масе за 12,4% после примене силбутрамина (10-20 *mg* дневно) током шест месеци. Друга студија са силбутрамином (15 *mg* дневно) примењеним током 48 недеља показала је просечан губитак телесне масе од 7,9 *kg* током периода извођења студије [65].

Силбутрамин изазива повишење крвног притиска и пулса, и то: систолног у просеку за 4 *mm Hg*, дијастолног за 2-4 *mm Hg* и пулса за четири откуцаја у минути. Контраиндикована је истовремена примена силбутрамина с антидепресивима из група *MAO*-инхибитора и инхибиторима преузимања серотонина (*SSRI*) [63].

Орлистат

Орлистат инхибицијом панкреасне и гастроинтестиналне липазе смањује ресорпцију масти из унете хране у просеку за 30%. Током шестомесечне рандомизираније студије орлистат (у дози од $3 \times 120 \text{ mg}$ дневно) је код гојазних особа оболелих од дијабетеса, поред умереног смањења телесне масе (4,2%), довео и до клинички значајног побољшања гликозне контроле, која се манифестује снижењем вредности гликозилираног хемоглобина (0,54% *HbA1c*). Поред тога, забележено је снижење *LDL*-холестерола за 7,2% и снижење дијастолног притиска за 7 *mm Hg* у поређењу са контролном групом [66]. Поред пролазних гастроинтестиналних поремећаја, орлистат успорава ресорпцију липосолубилних витамина, због чега се мултивитаминска суплементарна терапија препоручује два сата пре или после примене орлистата [63].

Лептин

Када је средином деведесетих година откривен, лептин је описан као сигнални фактор пореклом из адипоцита који после везивања за своје рецепторе изазива низ ефеката: смањење хиперинсулинемије, побољшање осетљивости на инсулин, повећано преузимање гликозе од стране мишићног и масног ткива, оксидацију слободних масних киселина, контролу телесне тежине и повећање потрошње енергије. Примена екзогеног лептина довела је до смањења хиперфагије и телесне тежине само код деце с урођеним недостатком лептина [67].

Масно ткиво је ендокрини орган чији хормони лептин, грелин, адипонектин и резистин учествују у регулацији енергетског метаболизма [68]. Лептин контролише унос хране усходном регулацијом рецептора анорексигених пептида, као што је α -меланоцитни стимулирајући хормон (α -*MSH*), и нисходном регулацијом орексигених (фактора који стимулишу апетит), као што је неуропептид *Y*. Генетско оштећење у анорексигеном сигналном путу, мутација меланокортинског или лептинског рецептора, изазива гојазност [69]. Познато је да су гојазне особе резистентне на лептин, али није позната етиологија те резистенције. Претпоставља се да би хиперинсулинемија могла да изазове лептинску резистенцију, а да би нормализација инсулинемије могла да доведе до смањења телесне тежине као последице побољшања осетљивости на лептин [70].

Према недавно објављеној концепцији, меланокортни неурони су медијатори у дејствима повратне спреге (енгл. *feedback*) лептина и инсулина. Гликокортикоидни и минералокортикоидни рецептори у хипокампусу имају улогу у одржавању равнотеже између дотока гликозе до мозга и уноса хране [71]. Примена великих доза рекомбинантног лептина супкутано је после 24 недеље условила просечан губитак од 5,8 *kg* телесне тежине, али је била праћена бурном локалном реакцијом на месту примене [72]. Ради заобилажења резистенције на лептин, могућа је примена рекомбинантне варијанте цилијарног неуротропног фактора (*rhhCNTF*), који своје дејство испољава посредством сигналног пута сличног лептину [73]. Алтернативно је могућа примена пегелованог хуманог рекомбинантног лептина (*PEG-OB*) [74].

Агонисти β_3 -адренергичких рецептора

Тринаест новосинтетисаних деривата фенетиламина и феноксипропаноламина имају снажан потенцијал у смањењу телесне тежине. Међутим, изражена адренергичка нежељена дејства ограничавају ширу примену ових лекова. Током њихове примене забележено је повећање осетљивости на инсулин [75].

Антагонисти канабиноидних рецептора

Канабиноидни (*CB₁*) рецептори у хипоталамусу стимулишу апетит. Римонабант, антагонист *CB₁* ре-

цептора, онедавно је у клиничкој примени. У периоду од годину дана код 44% испитаника је забележен губитак телесне тежине за 10% [76].

Остали лекови против гојазности и даље перспективе

У четвртој фази клиничког испитивања налазе се и два антиепилептика – топирамат и зонисамид, као и антидепресив бупропион, као потенцијални лекови у лечењу гојазности [63]. Код људи је идентификован велики број хормона који се луче пре, током и после узимања хране и учествују у регулацији осећаја глади и ситости. Као контролори апетита се означавају холецистокинин (CCK), гастрин-ослобађајући пептид (GRP), пептид сличан глутагону 1 (GLP-1), ентэростатин, амилин, пептид YY (PYY) и грелин. Даљи развој лекова против гојазности иде у правцу фармаколошких модулација хормонских система који регулишу осећај глади и ситости [77]. Недавно су откривени орексин-неурони и хипокретин, као њихов неуротрансмитер, за које се претпоставља да имају улогу у контроли апетита [78].

АНТИЛИПИДЕМИЦИ

Као што се из види табеле 1, референтне вредности за HDL-холестерол се разликују у двама дефиницијама метаболичког синдрома, за разлику од вредности триглицерида, које су исте у обе дефиниције. Најчешћа комбинација која се јавља код болесника са метаболичким синдромом је артеријска хипертензија с повишеним вредностима HDL-холестерола и сниженом концентрацијом триглицерида [79].

ATP III препоручује снижење LDL-холестерола као примарни циљ у лечењу метаболичког синдрома. Код болесника са вишеструким кардиоваскуларним ризиком (артеријска хипертензија, вредности HDL-холестерола мање од 40 mg/dl, пушење и старост од најмање 45 година за мушкарце) терапијски треба достићи вредност LDL-холестерола мање од 130 mg/dl. Иницијално лечење је терапијска промена стила живота. Ако овај метод ни после три месеца не да задовољавајуће резултате (LDL-холестерол већи од 130 mg/dl), примена антилипидемика је индикована ради смањења кардиоваскуларних фактора ризика за настанак коронарне болести [3]. Снажан показатељ резистенције на инсулин и кардиоваскуларних фактора ризика јесте однос триглицерида и HDL-холестерола, који би у оптималним околностима требало да буде мањи од 1,85 mmol/l [80].

Деривати фибринске киселине

Примена ове групе антилипидемика је индикована код мешовите дислипидемије, која се често јавља код болесника са метаболичким синдромом: хипертриглицеридемија или снижена концентрација HDL-холестерола с повишеним вредностима укупног или LDL-холестерола. Примена фибрата није пре-

поручљива код болесника с инсуфицијенцијом рада бубрега [81]. Фибратима се лакше постиже циљна вредност HDL-холестерола (≥ 40 mg/dl). Изгледа да се фармаколошка дејства фибрата остварују везивањем за PPAR- γ . Тенденција повећања нивоа хомоцистеина у плазми током примене фибрата за сада није повезана са настанком нежељених дејстава. Смањењем концентрације слободних масних киселина у плазми, фибрати смањују потенцијално компетитивно дејство масних киселина са гликозом у процесу апсорпције и оксидације, чиме се смањује гликемија [82]. О превентивној улози деривата фибринске киселине у настанку коронарне болести постоји мање доказа него о превентивној улози статина. Студија VA-HIT [16] је показала да гемфиброзил (1200 mg дневно) после годину дана примене просечно повећава концентрацију HDL-холестерола за 3,6 mmol/l, уз непромењене вредности LDL-холестерола, смањење укупног холестерола у просеку за 4% и триглицерида за 31%, чиме се инциденција кардиоваскуларних морталитета смањује за 21,7%. Студија DAIS [83], током које су испитаници лечени фенофибратом (200 mg дневно) током три године, показала је да фенофибрат значајно смањује проценат коронарне стенозе код особа оболелих од дијабетеса. Ефекат се највећим делом приписује повећању концентрације HDL-холестерола и снижењу концентрације триглицерида. Резултати студије FIELD [82] су показали превентивну улогу фенофибрата у смањењу ризика од кардиоваскуларних болести код особа са дијабетесом.

Аципимокс

Аципимокс је аналог никотинске киселине другог дејства који инхибира липолизу и тиме смањује ниво слободних масних киселина у плазми. Краткотрајно дејство никотинске киселине је праћено ефектом поновног везивања (енгл. *rebound effect*), који се манифестује парадоксалним повишењем концентрације слободних масних киселина у плазми и погоршањем толеранције гликозе. Известан број студија у којима су испитаници лечени аципимоксом је показао побољшање периферне осетљивости на инсулин и побољшано преузимање гликозе стимулирано инсулином код гојазних особа с оштећеном толеранцијом гликозе или дијабетесом [84].

Статини

Актуелни антилипидемици који смањују концентрацију LDL-холестерола углавном кроз повећање активности хепатичних LDL-рецептора су статини, резини и инхибитори ресорпције холестерола. У току је развој нових статина, аналога фитостанола, који делују као инхибитори синтезе сквалена [85].

Експанзија клиничке примене статина је настала после објављивања резултата Студије за заштиту срца (*Heart Protection Study*) [36], током које је примена симвастатина (у дози од 40 mg дневно) током пет година смањила код испитаника ниво LDL-холестерола у просеку за 1 mmol/l, стопу коронарног мортали-

тета за 18% и стопу нефаталног инфаркта миокарда за 38%. Смањење кардиоваскуларног морбидитета се приписује снижењу концентрације *LDL*-холестерола, мада је забележено и снижење нивоа триглицерида, као и позитивни ефекти на ендотелну функцију. Студија *PROSPER* [86], током које је три године примењиван правастатин (у дози од 40 *mg* дневно) у лечењу особа старих од 70 година до 82 године с анамнезом о васкуларном обољењу, показала је снижење нивоа *LDL*-холестерола за 34% и тиме смањење инциденције коронарне болести за 19% и фаталног инфаркта миокарда за 24%, док је инциденција церебралних инсульта остала непромењена. Студија *ASCOT-LLA* [87], током које је три године примењиван аторвастатин (у дози од 10 *mg* дневно), показала је просечно снижење *LDL*-холестерола за 1,2 *mmol/l* и снижење инциденције настанка фаталног инфаркта миокарда, „тихог” инфаркта миокарда и коронарне болести за 36% код особа с хипертензијом код којих су утврђена још најмање три кардиоваскуларна фактора ризика. Студија *4S* [88], где је примењиван симвастатин, забележила је смањење инциденције коронарне болести за 35,9% код особа са метаболичким синдромом које су имале повећану концентрацију *LDL*-холестерола и триглицерида и смањену концентрацију *HDL*-холестерола.

Повољна кардиоваскуларна прогноза током примене статина се не може приписати само њиховом антилипидемијском ефекту. Плеиотропни ефекти статина подразумевају њихово дејство на коагулацију и фибринолизу, који делују адитивно с антилипидемијским дејством [89]. Подаци у вези са дејством статина на осетљивост на инсулин и даље недостају. Осим једне студије са симвастатином, која је показала побољшање преузимања гликозе стимулисаног инсулином и хепатичне супресије гликозе код старих особа које пате од дијабетеса, остале студије нису узимале индекс осетљивости на инсулин у разматрање [85].

Како је висцерална гојазност често удружена са хипертриглицеридемијом, снижењем *HDL*-холестерола и повишеном концентрацијом аполипопротеина *B* и како монотерапијом није могућа адекватна регулација дислипидотеинемије, фиксне комбинације статина и деривата фибринске киселине, статин и ниацин су у процесу испитивања [90]. Засада на тржишту западноевропских земаља постоји фиксна комбинација ниацина и ловастатина, а очекује се комбинација антилипидемика и једног од лекова против гојазности [85].

Омега-3 масне киселине

Препарати омега-3 масних киселина би могли да буду ефикасни у лечењу тешких облика хипертриглицеридемије. Међутим, у тим индикацијама је неопходна примена већих доза (2-4 *g* дневно), које би могле да доведу до поремећаја гликозне контроле код особа с дијабетесом. Такође, забележено је повећање концентрације *LDL*-холестерола током примене ових препарата [91]. Према новим истраживањима, примена високопречишћених облика омега-3 ма-

сних киселина у секундарној превенцији поновног инфаркта заједно са β -блокаторима и статинима могла би да смањи додатно проценат настанка напрасних смрти. Изгледа да омега-3 масне киселине имају и антиаритмогено дејство [92].

ЗАКЉУЧАК

Метаболички синдром је предиктор настанка кардиоваскуларних компликација и дијабетеса. Лечење метаболичког синдрома, било да је нефармаколошко или фармаколошко, има улогу у превенцији настанка поменутих компликација. За сада не постоји консензус о лечењу метаболичког синдрома, већ се свака компонента синдрома лечи према препорукама за фармаколошко лечење датог поремећаја, тј. дате компоненте.

ЛИТЕРАТУРА

1. Reaven GM. Insulin resistance, cardiovascular disease, and the metabolic syndrome: how well do the emperor's clothes fit? *Diabetes Care* 2004; 27:1011-2.
2. Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care* 2003; 26:575-81.
3. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-97.
4. Gorman CJ, Rhodes T, Mercuri M, et al. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Am J Cardiol* 2004; 93:136-41.
5. Marchesini G, Forlani G, Cerrelli F, et al. WHO and ATP III proposals for the definition of the metabolic syndrome in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2004; 21:383-7.
6. Scott CL. Diagnosis, prevention, and intervention for the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2003; 92:351-42i.
7. Sharma AM. Is there a rationale for angiotensin blockade in the management of obesity hypertension? *Hypertension* 2004; 44:12-9.
8. Goff DC Jr, Zaccaro DJ, Haffner SM, Saad MF. Insulin sensitivity and the risk of incident hypertension: insights from the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 2003; 26:805-9.
9. Lithell HO. Hyperinsulinemia, insulin resistance, and the treatment of hypertension. *Am J Hypertens* 1996; 9:150S-4S.
10. Henriksen EJ, Jacob S. Modulation of metabolic control by angiotensin converting enzyme (ACE) inhibition. *J Cell Physiol* 2003; 196:171-9.
11. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000; 355:253-9.
12. Unger T. The ongoing telmisartan alone and in combination with ramipril global endpoint trial program. *Am J Cardiol* 2003; 91:28G-34G.
13. Lonn E, Yusuf S, Dzavik V, et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation* 2001; 103:919-25.
14. Marre M, Lievre M, Chatellier G, Mann JF, Passa P, Menard J. Effects of low dose ramipril on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and raised excretion of urinary albumin: randomised, double blind, placebo controlled trial (the DIABHYCAR study). *BMJ* 2004; 328:495.
15. Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P, Carlberg B, Svensson A, Samuelsson O. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and

- Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). *J Hypertens* 2003; 21:1563-74.
16. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341:410-8.
 17. Shiuchi T, Iwai M, Li HS, et al. Angiotensin II type-1 receptor blocker valsartan enhances insulin sensitivity in skeletal muscles of diabetic mice. *Hypertension* 2004; 43:1003-10.
 18. Waeber B, Burnier M. AT1-receptor antagonism in hypertension: what has been learned with irbesartan? *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2003; 1:23-33.
 19. Grassi G, Seravalle G, Dell'Oro R, et al. Comparative effects of candesartan and hydrochlorothiazide on blood pressure, insulin sensitivity, and sympathetic drive in obese hypertensive individuals: results of the CROSS study. *J Hypertens* 2003; 21:1761-9.
 20. Barzilay JI, Davis BR, Bettencourt J, et al. Cardiovascular outcomes using doxazosin vs. chlorthalidone for the treatment of hypertension in older adults with and without glucose disorders: a report from the ALLHAT study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2004; 6: 116-25.
 21. Williams B. Drug specific benefits and cardiovascular and stroke outcomes. *J Hypertens* 2003; 21:1609-10.
 22. Mancia G. Prevention and treatment of stroke in patients with hypertension. *Clin Ther* 2004; 26:631-48.
 23. Dunder K, Lind L, Zethelius B, Berglund L, Lithell H. Increase in blood glucose concentration during antihypertensive treatment as a predictor of myocardial infarction: population based cohort study. *BMJ* 2003; 326:681.
 24. Fonarow GC. Role of in-hospital initiation of carvedilol to improve treatment rates and clinical outcomes. *Am J Cardiol* 2004; 93: 77B-81B.
 25. Messerli FH, Grossman E. Beta-blockers in hypertension: is carvedilol different? *Am J Cardiol* 2004; 93:7B-12B.
 26. Jacob S, Balletshofer B, Henriksen EJ, et al. Beta-blocking agents in patients with insulin resistance: effects of vasodilating beta-blockers. *Blood Press* 1999; 8:261-8.
 27. Jacob S, Rett K, Wicklmayr M, Agrawal B, Augustin HJ, Dietze GJ. Differential effect of chronic treatment with two beta-blocking agents on insulin sensitivity: the carvedilol-metoprolol study. *J Hypertens* 1996; 14:489-94.
 28. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362:7-13.
 29. Sica DA, Neutel JM, Weber MA, Manowitz N. The antihypertensive efficacy and safety of a chronotherapeutic formulation of propranolol in patients with hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2004; 6:231-41.
 30. Malmiemi K, Lahtela JT, Huupponen R. Effects of celiprolol on insulin sensitivity and glucose tolerance in dyslipidemic hypertension. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1995; 33:156-63.
 31. Courtney CH, McCance DR, Atkinson AB, et al. Effect of the alpha-adrenergic blocker, doxazosin, on endothelial function and insulin action. *Metabolism* 2003; 52:1147-52.
 32. Ueshiba H, Miyachi Y. Effect of doxazosin on insulin resistance in hypertensive patients with obesity. *Horm Metab Res* 2003; 35:532-6.
 33. Lemmer B, Nold G. Effect of doxazosin GITS on 24-hour blood pressure profile in patients with stage 1 to stage 2 primary hypertension. *Blood Press Monit* 2003; 8:119-25.
 34. Stafford RS, Furberg CD, Finkelstein SN, Cockburn IM, Alehegn T, Ma J. Impact of clinical trial results on national trends in alpha-blocker prescribing, 1996-2002. *Jama* 2004; 291:54-62.
 35. Eisenberg MJ, Brox A, Bestawros AN. Calcium channel blockers: an update. *Am J Med* 2004; 116:35-43.
 36. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360:7-22.
 37. Kolloch RE. INVEST: results of combined strategies to control blood pressure. *Clin Cardiol* 2001; 24:V12-13.
 38. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, et al. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *Jama* 2003; 289:2073-82.
 39. Galletti F, Strazzullo P, Capaldo B, et al. Controlled study of the effect of angiotensin converting enzyme inhibition versus calcium-entry blockade on insulin sensitivity in overweight hypertensive patients: Trandolapril Italian Study (TRIS). *J Hypertens* 1999; 17: 439-45.
 40. Raccach D, Pettenuzzo-Mollo M, Provendier O, et al. Comparison of the effects of captopril and nicardipine on insulin sensitivity and thrombotic profile in patients with hypertension and android obesity. CaptISM Study Group. Captopril Insulin Sensitivity Multicenter Study Group. *Am J Hypertens* 1994; 7:731-8.
 41. Koyama Y, Kodama K, Suzuki M, Harano Y. Improvement of insulin sensitivity by a long-acting nifedipine preparation (nifedipine-CR) in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15:927-31.
 42. Kosegawa I, Inaba M, Morita T, Awata T, Katayama S. Effect of the vasodilatory beta-blocker, nipradilol, and Ca-antagonist, barnidipine, on insulin sensitivity in patients with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1998; 20:751-61.
 43. De Luca N, Izzo R, Fontana D, et al. Haemodynamic and metabolic effects of rilmenidine in hypertensive patients with metabolic syndrome X. A double-blind parallel study versus amlodipine. *J Hypertens* 2000; 18:1515-22.
 44. Luscher TF, Cosentino F. The classification of calcium antagonists and their selection in the treatment of hypertension. A reappraisal. *Drugs* 1998; 55:509-17.
 45. Ernsberger P, Friedman JE, Koletsky RJ. The I1-imidazoline receptor: from binding site to therapeutic target in cardiovascular disease. *J Hypertens Suppl* 1997; 15:S9-23.
 46. Greenwood JP, Scott EM, Stoker JB, Mary DA. Chronic I(1)-imidazoline agonist: sympathetic mechanisms in hypertension. *Hypertension* 2000; 35:1264-9.
 47. Reid JL. Update on rilmenidine: clinical benefits. *Am J Hypertens* 2001; 14:322S-4S.
 48. Messerli F. Moxonidine: a new and versatile antihypertensive. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35:S53-6.
 49. Bousquet P. I1 receptors, cardiovascular function, and metabolism. *Am J Hypertens* 2001; 14:317S-21S.
 50. Rayner B. Selective imidazoline agonist moxonidine plus the ACE inhibitor ramipril in hypertensive patients with impaired insulin sensitivity: partners in a successful MARRIAGE? *Curr Med Res Opin* 2004; 20(3):359-67.
 51. van Zwieten PA. Centrally acting imidazoline I1-receptor agonists: do they have a place in the management of hypertension? *Am J Cardiovasc Drugs* 2001; 1:321-6.
 52. Sharma AM, Wagner T, Marsalek P. Moxonidine in the treatment of overweight and obese patients with the metabolic syndrome: a postmarketing surveillance study. *J Hum Hypertens* 2004; 18(9): 669-75.
 53. Gale EA. Lessons from the glitazones: a story of drug development. *Lancet* 2001; 357:1870-5.
 54. Hauner H. The mode of action of thiazolidinediones. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18(Suppl 2):S10-5.
 55. Martens FM, Visseren FL, Lemay J, de Koning EJ, Rabelink TJ. Metabolic and additional vascular effects of thiazolidinediones. *Drugs* 2002; 62:1463-80.
 56. Mudaliar S, Henry RR. New oral therapies for type 2 diabetes mellitus: The glitazones or insulin sensitizers. *Annu Rev Med* 2001; 52: 239-57.
 57. Raji A, Seely EW, Bekins SA, Williams GH, Simonson DC. Rosiglitazone improves insulin sensitivity and lowers blood pressure in hypertensive patients. *Diabetes Care* 2003; 26:172-8.
 58. Wang CH, Ciliberti N, Li SH, et al. Rosiglitazone facilitates angiogenic progenitor cell differentiation toward endothelial lineage: a new paradigm in glitazone pleiotropy. *Circulation* 2004; 109: 1392-400.
 59. Stuhlinger MC, Abbasi F, Chu JW, et al. Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *JAMA* 2002; 287:1420-6.
 60. Sarafidis PA, Lasaridis AN, Nilsson PM, et al. Ambulatory blood pressure reduction after rosiglitazone treatment in patients with type 2 diabetes and hypertension correlates with insulin sensitivity increase. *J Hypertens* 2004; 22:1769-77.
 61. Lebovitz HE, Banerji MA. Insulin resistance and its treatment by thiazolidinediones. *Recent Prog Horm Res* 2001; 56:265-94.
 62. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Overweight, obesity, and health risk. *Arch Intern Med* 2000; 160:898-904.
 63. Korner J, Aronne LJ. Pharmacological approaches to weight reduction: therapeutic targets. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2616-21.

64. van Baak MA, van Mil E, Astrup AV, et al. Leisure-time activity is an important determinant of long-term weight maintenance after weight loss in the Sibutramine Trial on Obesity Reduction and Maintenance (STORM trial). *Am J Clin Nutr* 2003; 78:209-14.
65. Wirth A, Krause J. Long-term weight loss with sibutramine: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286:1331-9.
66. Guy-Grand B, Drouin P, Eschwege E, Gin H, Joubert JM, Valensi P. Effects of orlistat on obesity-related diseases – a six-month randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 2004; 6:375-83.
67. Auwerx J, Staels B. Leptin. *Lancet* 1998; 351:737-42.
68. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: Review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem* 2004; 50(9): 1511-25.
69. Di Marzo V, Goparaju SK, Wang L, et al. Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. *Nature* 2001; 410:822-5.
70. Lustig RH, Sen S, Soberman JE, Velasquez-Mieyer PA. Obesity, leptin resistance, and the effects of insulin reduction. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28(10):1344-8.
71. Fehm HL, Born J, Peters A. Glucocorticoids and melanocortins in the regulation of body weight in humans. *Horm Metab Res* 2004; 36:360-4.
72. Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K, et al. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. *JAMA* 1999; 282:1568-75.
73. Ettinger MP, Littlejohn TW, Schwartz SL, et al. Recombinant variant of ciliary neurotrophic factor for weight loss in obese adults: a randomized, dose-ranging study. *Jama* 2003; 289:1826-32.
74. Hukshorn CJ, Westerterp-Plantenga MS, Saris WH. Pegylated human recombinant leptin (PEG-OB) causes additional weight loss in severely energy-restricted, overweight men. *Am J Clin Nutr* 2003; 77:771-6.
75. Kim OY, Cho EY, Park HY, Jang Y, Lee JH. Additive effect of the mutations in the beta3-adrenoceptor gene and UCP3 gene promoter on body fat distribution and glycemic control after weight reduction in overweight subjects with CAD or metabolic syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28:434-41.
76. Black SC. Cannabinoid receptor antagonists and obesity. *Curr Opin Investig Drugs* 2004; 5:389-94.
77. Halford JC, Cooper GD, Dovey TM. The pharmacology of human appetite expression. *Curr Drug Targets* 2004; 5:221-40.
78. Burdakov D. Electrical signaling in central orexin/hypocretin circuits: tuning arousal and appetite to fit the environment. *Neuroscientist* 2004; 10:286-91.
79. Reaven GM. Insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2399-403.
80. Reaven G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106:286-8.
81. Farnier M. Combination Therapy with an HMG-CoA Reductase Inhibitor and a Fibrin Acid Derivative: A Critical Review of Potential Benefits and Drawbacks. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003; 3:169-78.
82. Despres JP. Increasing high-density lipoprotein cholesterol: an update on fenofibrate. *Am J Cardiol* 2001; 88:30N-6N.
83. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet* 2001; 357:905-10.
84. Allick J, Sprangers F, Weverling GJ, et al. Free fatty acids increase hepatic glycogen content in obese males. *Metabolism* 2004; 53: 886-93.
85. Bays H, Stein EA. Pharmacotherapy for dyslipidaemia – current therapies and future agents. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4:1901-38.
86. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360:1623-30.
87. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361:1149-58.
88. Ballantyne CM, Olsson AG, Cook TJ, Mercuri MF, Pedersen TR, Kjekshus J. Influence of low high-density lipoprotein cholesterol and elevated triglyceride on coronary heart disease events and response to simvastatin therapy in 4S. *Circulation* 2001; 104: 3046-51.
89. Krysiak R, Okopien B, Herman Z. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors on coagulation and fibrinolysis processes. *Drugs* 2003; 63:1821-54.
90. Chan DC, Barrett HP, Watts GF. Dyslipidemia in visceral obesity: mechanisms, implications, and therapy. *Am J Cardiovasc Drugs* 2004; 4:227-46.
91. Covington MB. Omega-3 fatty acids. *Am Fam Physician* 2004; 70:133-40.
92. Lee KW, Hamaad A, MacFadyen RJ, Lip GY. Effects of dietary fat intake in sudden death: reduction of death with omega-3 Fatty acids. *Curr Cardiol Rep* 2004; 6:371-8.

THE TREATMENT OF METABOLIC SYNDROME

Ljiljana HASTREITER¹, Dragan MICIĆ²

¹Institute of Pharmacology, University Erlangen-Nuremberg, Germany;

²Institute of Endocrinology, Diabetes and Metabolic Disorders, Clinical Center of Serbia, Belgrade

ABSTRACT

The metabolic syndrome is a common syndrome affecting 20%-25% of the population whose features include abdominal obesity, dyslipidemia, arterial hypertension, hyperglycemia, hyperinsulinemia/insulin resistance, renal dysfunction and microalbuminuria. All these components of the syndrome are known cardiovascular risk factors. There is also clear evidence that the presence of metabolic syndrome presents an increased risk of development of diabetes. Therefore, the treatment of metabolic syndrome should be of great importance for preventing the complications. The pharmacological treatment of metabolic syndrome includes the use of several

groups of drugs such as antihypertensives, oral antidiabetics, insulin, statins/fibrates as well as anti-obesity drugs.

Key words: metabolic syndrome; pharmacological treatment

Ljiljana HASTREITER
Michael-Vogel-Str. 22, 91052 Erlangen
Germany
Tel.: +49 9131 302713
E-mail: halipi@t-online.de

ДИЈАГНОЗА И ДИФЕРЕНЦИЈАЛНА ДИЈАГНОЗА КУШИНГОВОГ СИНДРОМА

Зорана ПЕНЕЗИЋ, Милош ЖАРКОВИЋ, Светлана ВУЈОВИЋ, Милка ДРЕЗГИЋ

Институт за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Кушингов синдром је мултисистемска болест која настаје као последица дејства повишених концентрација кортикостероида – што доводи до промена на, практично, свим органима и ткивима – које су најчешће у директној пропорцији са трајањем и степеном хиперкортицизма. Ендогени Кушингов синдром подразумева: АСТН-зависни облик, који је последица тумора хипофизе који лучи АСТН или ектопијског лучења АСТН-*CRH*, и АСТН-независни облик, који је последица прекомерног лучења кортизола из аденома и карцинома надбубрежних жлезда, као и микронодуларне и макронодуларне адrenalне хиперплазије. Поред наведених, постоје још непрецизно класификоване варијанте, као што су циклични Кушингов синдром, хиперплазија хипофизе и супклинички Кушингов синдром. Потврђене су и варијанте хиперкортицизма као резултат ектопијске или аберантне експресије низа рецептора куплованих са G протеином. Дијагноза се заснива на утврђивању аутономне ендогене хиперсекреције кортизола и одвајања од стања хиперкортизолемије независних од Кушинговог синдрома. Биохемијска дијагноза подразумева потврду хроничног прекомерног лучења кортизола, изостанак дневног ритма лучења кортизола и изостанак супресије екзогеним стероидима. Тестови који се примењују за постављање дијагнозе су: одређивање слободног кортизола у урину, одређивање дневног ритма лучења кортизола, тест супресије малим дозама дексаметазона, његова комбинација са *CRH* тестом, лоперамидски тест и тест инсулинске хипогликемије. Дијагноза Кушинговог синдрома мора бити постављена пре почетка диференцијалнодијагностичких тестова; у супротном, тешко их је интерпретирати. Диференцијалнодијагностички тестови подразумевају: одређивање концентрације АСТН, *CRH* стимулациони тест (тест са вазопресином или комбинацијом), тест супресије великим дозама дексаметазона, метирапонски тест и обострано симултано узимање узорака из петрозног синуса.

Кључне речи: Кушингов синдром; хиперкортицизам; дијагностички тестови

УВОД

Амерички лекари пионири у области неурохирургије Харви Вилијемс Кушинг (*Harvey Williams Cushing*) [1] описао је 1932. године клинички синдром који је обухватао изостанак менструације, појаву модрица и стрија, плетору лица, повишен артеријски притисак, хирзутизам и миопатију, а као узрок навео је „питуитарни базофилизам”. После њега Бишоп (*Bishop*) и Клоуз (*Close*) описују исти случај, називајући га Кушинговим синдромом. Први који је схватио улогу глукокортикоида у настанку тог синдрома био је Олбрајт (*Albright*) 1942. године [2]. Лидл (*Liddle*) и сарадници [3] су затим описали синдром ектопијског лучења АСТН, а онда у праксу увели тест супресије дексаметазоном, који годинама представља златни стандард у дијагностиковању хиперкортицизма. Брзим развојем науке нижу се сазнања о етиологији, патогенези, дијагностиковању и лечењу Кушинговог синдрома, мада у многим детаљима и данас остаје неразјашњен у клиничкој ендокринологији.

Кушингов синдром (КС) је мултисистемска болест која настаје као последица дејства повишених концентрација кортикостероида, што доводи до промена на, практично, свим органима и ткивима, а промене су најчешће у директној пропорцији са дужином трајања и степеном хиперкортицизма. КС се може дефинисати као скуп симптома и знакова насталих као резултат изложености свих ткива високим концентрацијама кортикостероида [4, 5]. Етиолошки хиперкортицизам може бити екзоген и ендоген. Ендогени КС је клиничко стање настало услед дуготрајне изложености прекомерном лучењу кортизола, тиме и високим

Скраћенице:

АСТН – адренокортикотропни хормон
 АИМАН – АСТН-независна макронодуларна адrenalна хиперплазија
 BIPSS – обострано симултано узимање узорака из петрозних синуса
 CBG – кортизол-везујући глобулин
 CRH – кортикотропни ослобађајући хормон
 CT – компјутеризована томографија
 DHEAS – дехидроепиандростерон-сулфат
 DST – тест супресије дексаметазоном
 HDDST – тест супресије великим дозама дексаметазона
 HPLC – високорезолуцијска течна хроматографија
 IRMA – имунорадиометријски есеј
 ITT – тест инсулинске хипогликемије
 KC – Кушингов синдром
 LDDST – тест супресије малим дозама дексаметазона
 MAH – макронодуларна адrenalна хиперплазија
 MR – магнетна резонанција
 PPNAD – примарна пигментна нодуларна хиперплазија
 RIA – радиоимуноесеј
 17-OHKS – хидроксикортикостероиди
 17-KS – 17-кетостероиди
 TSA – трансфеноидна аденомектомија
 UFC – слободни кортизол у урину

концентрацијама слободног кортизола, а одликује се губитком нормалног механизма повратне спрегосовине хипоталамус–хипофиза–надбубрег, као и губитком нормалног циркадијумског ритма лучења кортизола [6]. Ендогени Кушингов синдром има две основне категорије [6]: АСТН-зависни Кушингов синдром (приближно 80%), који обухвата туморе хипофизе који луче АСТН (*Morbus Cushing*) и ектопијско лучење АСТН-*CRH* (око 15% – <1%), и АСТН-независни Кушингов синдром (око 20%), који обухвата аденоме надбубрежних жлезда (9%), карциноме надбубрежних жлезда (8%), микронодуларну (*PPNAD*) (1%) и макронодуларну адуреналну хиперплазију (*MAH*) (<1%). Поред наведених, постоје још непрецизно класификоване варијанте као што су: хиперплазија хипофизе, циклични и супклинички КС. Најновија истраживања потврдила су облике АСТН-независног КС као последицу ектопијске или аберантне експресије рецептора куплованих са G протеином. Досад су идентификовани рецептор за гастрични инхибиторни полипептид, β -адренергички рецептор, рецептори за вазопресин, 5-хидрокситриптами, ангиотензин и лутеотропни хормон [7].

Инциденција Кушинговог синдрома је око 13 оболелих особа на милион становника за годину дана, мада су подаци у распону од 5 до 25 оболелих особа на милион становника за годину [8]. Аденоми надбубрежних жлезда јављају се код две оболеле особе, а карциноми код једне до две оболеле особе на милион становника за годину, при чему се овај податак сматра и најтачнијим због прецизних регистара малигних болести у већини земаља. *Morbus Cushing* је од три до шест пута чешћи у односу на АСТН-независни облик, а, из за сада непознатих разлога, чешће се јавља код жена, тако да је однос полова приближно 1:6-8. Наведени подаци односе се на ендогени хиперкортицизам, док је данас, због широке терапијске примене глукокортикоида, АСТН и андрогена, већа учесталост егзогеног хиперкортицизма, мада тачна стопа инциденције није утврђена [8].

Клиничка слика Кушинговог синдрома обухвата скуп симптома и знакова, али ниједан од њих понаособ није увек присутан или патогномичан [9-11]. То су: центрипетална гојазност (79-97%), плетора (50-94%), слабост и проксимална миопатија (29-90%), неподношење глукозе и *diabetes mellitus* (39-90%), артеријска хипертензија (74-87%), психичке измене (31-86%), хематом (23-84%), хирзутизам (64-81%), олигоменореја, аменореја и импотенција (55-80%), акне и масна кожа (26-80%), стрије (51-71%), едем око скочног зглоба (28-60%), болови у леђима, патолошке фрактуре (40-50%), полидипсија и полиурија (25-44%), калкулоза бубрега (15-19%), хиперпигментација (4-16%), главобоља (0-47%), *pitiriasis versicolor* (0-30%) и болови у абдомену (0-21%). Данас се препоручује трагање за хиперкортицизмом код жена с израженим хирзутизмом, болесника са дијабетесом и лошом гликорегулацијом, као и особа са тегобама које не одговарају старосном добу, као што су, на пример, нетрауматске фрактуре, хипертензија или атрофија коже код младих људи [12]. Неке подврсте КС одликују одређене специфичности; тако се ектопијско лучење чешће јавља код мушкараца, одли-

кује се кратком анамнезом, хипокалемијом и тамном пигментацијом. Код карцинома надбубрега анамнеза је кратка, изражена је вирилизација, а хипертензија и хипокалемија су честе због високих концентрација кортизола и његових прекурсора. Знаци КС могу изостати, а могућа је и презентација симптомима компресије или инвазије околних ткива. Серија приказа болесника са *PPNAD* показала је да нису сви имали и манифестну слику КС, у око половине болест се јавила спорадично код испитаника млађих од 30 година, а у другој половини као аутозомно доминантно обољење удружено са пигментним невусима, миксомима, питуитарним аденомима и другим туморима. *MAH* клинички одговара слици и питуитарних и адуреналних аденома, али је обично анамнеза дужа, а, из засад непознатих разлога, израженија је иначе присутна остеопороза.

ДИЈАГНОЗА КУШИНГОВОГ СИНДРОМА

Дијагноза КС подразумева потврду аутономне ендогене хиперсекреције кортизола и његово одвајање од стања хиперкортизолемије независне од Кушинговог синдрома, као што су [13]: утицај физичких стресора (операција, траума, вежбање, малнутриција), ментални стрес или психијатријски поремећај (болничко лечење, злоупотреба дроге или алкохола или апстиненција, хронична депресија, панични поремећаји, *anorexia nervosa*) и метаболички поремећаји (хипоталамусна аменореја, повишен кортизол-везујући глобулин – *CBG*, резистенција на глукокортикоиде, *diabetes mellitus*). Од наведених стања, детаљном анамнезом и клиничким прегледом код већине се може искључити ендогени хиперкортицизам. Највећи проблем у пракси представљају алкохолизам и депресија, који могу бити повезани с одређеним биохемијским особинама КС. Сматра се да су ова стања последица *CRH*-индуковане хиперсекреције АСТН и последичне хиперкортизолемије.

Биохемијска дијагноза хиперкортицизма подразумева потврду хроничног прекомерног лучења кортизола, изостанка дневног ритма лучења кортизола и изостанка супресије егзогеним стероидима [5, 6, 11-22]. Дијагностички тестови у пракси су: одређивање слободног кортизола у урину, одређивање дневног ритма лучења кортизола, тест супресије дексаметазоном, његова комбинација са *CRH* тестом, лоперамидски тест и тест инсулинске хипогликемије.

Одређивање слободног кортизола (*UFC*) у 24-часовном урину

У физиолошким условима око 10% кортизола није везано за *CBG*, пролази кроз гломерулску мембрану, највећи део се реапсорбује, а остатак (око 1% од укупног) излучује неизмењен. У хиперкортизолемији долази до zasiћења *CBG* и повећања *UFC*. Раније се одређивао ниво 17-хидроксикортикостероида и 17-кетостероида као метаболита кортизола, али је њихова употребна вредност потиснута одређивањем *UFC*. Технички проблем је адекватно прикупља-

ње урина, због чега је уведено изражавање *UFC* преко клиренса креатинина или уз контролу клиренса. У таквим условима неколико одвојених студија показано је да одређивање *UFC* има дијагностичку сензитивност од 95% до 100%, а специфичност од 98% [14, 23]. Одређивање ноћног узорка *UFC* (од 20 часова до осам часова), када постоји највећа разлика у циркадијумском ритму између контроле и КС, има сензитивност од 100%, а специфичност 97%, док је за 24-часовни *UFC* специфичност 87% [24]. Аутори закључују да ноћни *UFC* представља добар скрининг-метод за КС. Све студије су, међутим, показале да највећа преклапања постоје са стањем псеудо-Кушинга, посебно код ендогене депресије [25]. У ретким случајевима болесника са КС и значајном инсуфицијенцијом рада бубрега тест је лажно негативан због смањења филтрације слободног кортизола.

Поређењем метода *RIA* и *HPLC* показано је да код *HPLC* нема интерференције с егзогеним стероидима, тј. да овај метод показује супримован ниво ендогених стероида у случају јатрогеног КС, а такође се може користити и за откривање метаболита егзогених стероида. Иако нешто скупљи и компликованији, овај метод се препоручује када се сумња на егзоген унос стероида, мада се за диференцијалну дијагнозу могу користити базални кортизол и ниво *DHEAS*. Референтне вредности за *UFC* зависе од метода и потребно их је утврдити за сваки есеј и лабораторијску анализу, због чега и није лако поредити различите студије [13]. Одређивање *UFC* има високу сензитивност, али релативно ниску специфичност, па неколико узорака *UFC* у границама нормалних вредности са великом вероватноћом искључује КС.

Одређивање дневног ритма лучења кортизола

У физиолошким условима ниво кортизола у серуму, пратећи лучење *ACTH*, почиње да се повећава између три и четири часа јутру, досеже максимум између седам и девет часова, а затим постепено пада. Очуван дневни ритам лучења подразумева да вечерњи кортизол треба да буде 25% или мањи у односу на нормалну јутарњу вредност. Губитак циркадијумског ритма лучења одлика је КС, међутим, може бити и очуван а подешен на виши ниво, или у потпуности очуван [26]. Базни кортизол има малу дијагностичку вредност због великог преклапања са вредностима код здраве популације [27]. За одређивање кортизола у серуму примењују се многи методи: *RIA*, конкуритивни есеј, флуориметријски есеј, ређе ензимимуноесеј и хроматографија. *RIA* је најчешће коришћен метод, једноставан, релативно поуздан и јефтин. Идеално би било одређивати слободни кортизол у серуму, што је технички компликованије, а студије су показале да и тада постоји преклапање вредности са стањима псеудо-Кушинга [27].

У испитивању 150 болесника са КС [28] показано је да поноћни ниво кортизола током спавања већи од 50 *nmol/l* има дијагностичку сензитивност од 100%. Код свих болесника са КС ниво кортизола био је већи од 50 *nmol/l*, док је у контролној групи био испод те вредности. Међутим, овакво одређивање кор-

тизола захтева хоспитализацију од најмање 48 часова, како би се избегао утицај стреса; болесник не сме претходно бити упознат с процедуром, а узорак мора бити узет до десет минута по буђењу. Насупрот овој студији, у две велике студије се као гранична вредност за поноћни кортизол у серуму сугерише 200 *nmol/l* [21, 29]. Познато је да је циркадијумски ритам лучења кортизола поремећен код особа са депресијом, као и код тешких болесника, тако да се може сматрати да неоткривени поноћни кортизол током спавања ефикасно искључује активан КС у тренутку испитивања. Уведено је и одређивање нивоа кортизола из пљувачке, што се сматра добрим индексом нивоа слободног кортизола, који тачно одражава динамику диурналних флукуација, а користан је и у стањима са поремећајима нивоа *CBG* [30].

Тест супресије дексаметазоном (ДСТ)

Тест супресије дексаметазоном (*DST*) се заснива на изостанку физиолошке реакције осовине хипоталамус–хипофиза–надбубрег на егзогено примењене стероиде. Од оригиналног описа Лидла 1960. године остао је важан део дијагностичке процене суспектног КС, као златни стандард према којем је процењивана валидност других тестова. Данас постоји низ режима примене дексаметазона, као и дијапазон граничних вредности које се сматрају границама нормалног одговора. Тако се физиолошким може сматрати снижење вредности кортизола испод 50 *nmol/l*, испод 80 *nmol/l*, односно 100 *nmol/l* или 137 *nmol/l* [5, 6, 12, 17, 18, 20, 22]. Дијагностички тест се изводи у две варијанте.

DST-1 mg (скрининг), који подразумева оралну примену 1 *mg* дексаметазона између 23-24 часа, с узимањем узорка за одређивање кортизола између 8-9 часова следећег јутра [31]. Због једноставности и могућности ванболничке примене, то је тест који се најчешће користи у дијагностичком поступку. Према подацима из литературе, сензитивност теста је 98%, а специфичност до 87,5% [31]. Због различите супресибилности на дексазон, као и различитих граничних вредности за нормалан одговор, постоји значајан број лажно негативних резултата, а код 12-30% здравих особа може бити лажно позитиван. Ситуације у којима се јавља лажно позитиван тест, односно изостанак супресије су хиперкортизолемија независна од КС и артефакти везани за тест (лабораторијске грешке, интерференција есеја, недовољан ниво дексазона у циркулацији). Спуштањем критеријума за постдексазонски ниво кортизола на 50 *nmol/l*, ефикасно се искључује КС, али ће број лажно позитивних резултата бити већи.

Класични тест супресије малим дозама дексаметазона (*LDDST*) подразумева примену 0,5 *mg* дексаметазона на шест часова током 48 часова, с одређивањем нивоа серумског кортизола шест часова по последњој дози. Сензитивност теста је 97-100% [6, 25]. Поређењем тестова закључено је да имају исту сензитивност, али *LDDST* већу специфичност у дијагностиковању КС. Такође се сматра да се и *LDDST* може обављати амбулантно, али при том инструкције болесницима треба да буду јасно написане. Данас одре-

ђивање *UFC* током *LDDST* има историјску вредност. После неколико деценија примене, низа објављених студија, различитих есеја за одређивање кортизола, као и критеријума за позитивност теста, и даље се *LDDST* не препоручује као једини критеријум за искључивање ендогеног хиперкортицизма [32].

DST-1 mg се може изводити и с одређивањем кортизола у пљувачки. Студија која је обухватила 27 болесника са КС и 64 у контролној групи показала је да је, када се као гранична вредност кортизола узме вредност од 2,8 *nmol/l*, сензитивност и специфичност су 100%. Међутим, веће студије предлажу снижење граничне вредности на 1,9 *nmol/l*, при чему сензитивност остаје 100%, а специфичност 94% [33].

Лекови као што су фенитоин, фенobarбитон, карбамазепин и рифампицин индукцијом хепатичног клиренса дексазона смањују његов ниво у серуму, па могу дати лажно позитивну супресију [34]. Код болесника који примају естрогене (изузев трансдермалне примене) или тамоксифен, због повећања *CBG*, могући су лажно позитивни резултати, што је и забележено код жена које користе контрацептивне пилуле, због чега је неопходна пауза у лечењу од најмање шест недеља.

Код малог броја болесника с јасном клиничком сликом КС, уз повишене вредности *UFC*, али са нормалном супресијом кортизола после *LDDST*, предложен је тест са применом хидрокортизона. Овај тест се заснива на могућности да би супресија нивоа *ACTH* после примене хидрокортизона могла бити поузданија од супресије кортизола код примене дексазона за дијагнозу Кушингове болести [35]. Потребно је да се вредност овог теста провери већим клиничким студијама, као и да се поставе дијагностичке вредности за ниво супресије *ACTH*.

LDDST – *CRH* тест

Комбинација два теста у праксу је уведена ради одвајања КС од псеудо-Кушинга [25]. Хиперкортизолемија у псеудо-Кушингу настаје повећањем лучења *CRH* у хипоталамусу; на супрот томе, лучење *CRH* у КС супримовано је хиперкортизолемијом и мање је осетљива на негативну повратну спрегу егзогеним стероидима. Тако, у поређењу са болесницима са КС, особе у стањима псеудо-Кушинга показују слабији одговор на стимулацију са *CRH* и наглашенију инхибицију производње кортизола егзогеним стероидима. Тест се технички изводи тако што се два сата после последње дозе дексаметазона у класичном *LDDST* почиње стимулација са *CRH*, а узорак за одређивање кортизола узима се у 15. минуто после примене. На 39 болесника са КС и 19 у стањима псеудо-Кушинга показано је да скок нивоа кортизола већи од 38 *nmol/l* има сензитивност, специфичност и дијагностичку тачност од 100% у смислу КС [25]. С обзиром на ниво кортизола у тесту, нужна је примена високосензитивних метода за одређивање нивоа кортизола. Да би се потврдила супериорност овог теста над класичним *LDDST*, потребне су додатне студије у различитим центрима, као и процена ефикасности примене хуманог *CRH* [5, 12, 15].

Лоперамидски тест

Предложена је и примена опијатног агонисте лоперамида у одвајању КС од стања псеудо-Кушинга, која се заснива на чињеници да лоперамид код здравих особа подстиче лучење *CRH*, а тиме доводи до супресије *ACTH* и кортизола у серуму. Студије са 49 болесника са КС и 138 здравих испитаника показале су да је сензитивност 100%, а специфичност теста 93% за дијагнозу КС [36]. Наравно, потребна су испитивања већег броја болесника са КС, као и укључивање болесника са депресијом у контролну групу.

Тест инсулинске хипогликемије (*ITT*)

Један од раније често коришћених критеријума за биохемијску потврду хиперкортицизма био је изостанак одговора на инсулинску хипогликемију. Хипогликемија активира неуроне хипоталамуса, односно лучење *CRH*, који затим стимулише питуитарно лучење *ACTH*. Одговор кортизола и *ACTH* на хипогликемију користи се у процени интегритета осовинехипоталамус–хипофиза–надбубрег [37]. Физиолошки одговор на инсулинску хипогликемију подразумева скок вредности кортизола за један и по пут, односно скок вредности *ACTH* за три и по пута у односу на основну вредност. Физиолошки одговор, односно скок нивоа кортизола као одговор на хипогликемију у КС је изгубљен. Међутим, 18% болесника са КС на хипогликемију одговарају као здраве особе, односно повећањем нивоа кортизола. Хиперкортизолемија у ендогеној депресији је најчешће блага, а супресија осовине непотпуна и може бити превазиђена стимулационим ефектом хипогликемије на лучење *CRH*, па долази до скока нивоа кортизола за разлику од болесника са КС [16]. Развојем других тестова данас је *ITT* од мањег значаја у дијагностиковању КС.

Иницијални биохемијски тестови у испитивању КС су тестови високе сензитивности, а дијагноза се касније потврђује тестовима веће специфичности. Ово се сматра прихватљивим ризиком с обзиром на то да би тестови високе специфичности, али ниске сензитивности неизбежно пропуштали болеснике са блажим обликом КС. Дијагностички критеријуми зависе и од есеја који се користе, тако да сваки тест захтева проверу у датој лабораторији, а препоручује се и национална контрола квалитета.

Наведена дијагностичка тачност тестова односи се само на стање активне и одржаване хиперкортизолемије. У том смислу, потребно је имати у виду тзв. циклични КС. Из досад непознатих разлога неки тумори испољавају циклично и интермитентно лучење на неколико месеци или чак година. Прво су описани циклични тумори који луче *ACTH*, али је циклзам потврђен и код ектопијског лучења *ACTH*, адреналних аденома или карцинома и *PPNAD* [18]. Може се манифестовати сликом интермитентне депресије, променама нивоа гликемије или било којим симптомом и знаком КС. Најчешће је потребно неколико пута поновити дијагностички поступак пре потврђивања дијагнозе.

Увођењем нових визуелизационих техника последњих деценија проблем инциденталнома постаје све чешћи у клиничкој пракси. Највећи део се сматрао функционално неактивним, али се у последње време поставља питање постојања супклиничког поремећаја лучења глукокортикоида, а тиме и одговарајућег теста за процену. Према различитим студијама, преваленција хиперкортицизма код инциденталнома надбубрега је 5-47% [38], али још не постоји сагласност око критеријума за биохемијску дијагнозу. Студија која је обухватила 57 болесника с инциденталномом, 85 особа с нормалном функцијом надбубрежне жлезде у контролној групи и 60 испитаника с манифестним КС [39] сугерише примену *LDDST* у процени стања ових испитаника. Аутори указују на то да ниво кортизола после *LDDST*, уз есеје који су тренутно у употреби, треба да буде недетектабилан, односно мањи од 28 *nmol/l*; у супротном, може се говорити о супклиничкој хиперкортизолемији. Остаје потреба за пажљивим праћењем болесника с инциденталномима ради постављања граничних вредности за *DST* у овој групи.

ДИФЕРЕНЦИЈАЛНА ДИЈАГНОЗА КУШИНГОВОГ СИНДРОМА

Дијагноза КС се мора поставити пре почетка диференцијалнодијагностичких тестова; у супротном, они могу бити збуњујући или их је немогуће интерпретирати. Она подразумева разликовање *ACTH*-зависног од *ACTH*-независног КС, а затим одвајање хипофизног од ектопијског лучења *ACTH*. Не постоји један, једноставан и неинвазиван тест, а највећа прецизност постиже се сетом тестова за процену спектра различитих физиолошких одговора.

Одређивање основне концентрације *ACTH*

Овај метод се широко користи за разликовање *ACTH*-зависног од *ACTH*-независног КС, посебно с развојем високоспецифичних *ACTH*-имунорадио-метријских есеја (*IRMA*), који откривају концентрације од 1 *pg/ml*. Одређивањем нивоа *ACTH* могућа су три исхода [12, 13]: низак основни *ACTH* (<5 *pg/ml*), који је компатибилан са *ACTH*-независним КС адресалног порекла, нормалан или повишен ниво *ACTH* (>10 *pg/ml*), резултат конзистентан са *ACTH*-зависним КС, било хипофизним, било ектопијским, мада веома висок ниво *ACTH* указује на ектопијско лучење, и интермедијарни ниво *ACTH* (5-10 *pg/ml*), који се може наћи и код *ACTH*-зависног и код *ACTH*-независног КС. У нашој групи испитаника интермедијарна зона је у распону од 8 до 22 *pg/ml* [40].

Данас се сматра да метод *IRMA* има предност над методом *RIA* као иницијалним због веома високе сензитивности и специфичности при ниским концентрацијама *ACTH*. Повишен ниво *ACTH* може бити једнако тачно измерен применом оба метода, али делимичну супресију или веома ниске концентрације мери само *IRMA* [41]. Недостатак метода *IRMA* је његова специфичност за интактни *ACTH* молекул,

те остаје немогуће откривање биолошки активних фрагмента *ACTH*, као што је, на пример, „велики” *ACTH*. Измерени *ACTH* може бити лажно нижи због цепања молекула *ACTH*, што доводи до високог односа липотропина и *ACTH*, који је честа одлика ектопијског *ACTH* синдрома. Код ектопијског лучења *ACTH* и *CRH* постоји могућност косекреције једног пептида или више њих (калцитонин, соматостатин, гастрин, панкреасни полипептид, вазоактивни интестинални полипептид, глуканон, β -*hCG*, α -фето протеин, неурон-специфична енолаза, карциноембријски антиген, α субјединица, *GHRH*), па се њихово одређивање користи за дијагнозу и праћење.

CRH стимулациони тест

CRH стимулациони тест је искључиво диференцијалнодијагностички тест за разликовање питуитарног од ектопијског лучења *ACTH*. Код већине болесника са тумором хипофизе који луче *ACTH* на примену *CRH* долази до значајног скока нивоа кортизола и *ACTH*, док се тај ефекат код болесника с ектопијским лучењем *ACTH* јавља веома ретко [42]. Ова разлика у одговору сматра се последицом релативно веће експресије *CRH* рецептора на питуитарним туморима у односу на туморе с ектопијским лучењем. Одговор на стимулацију између питуитарне и ектопијског лучења *ACTH* разликује се, пре свега, у квантитативном, а не у квалитативном смислу, тако да је битан проценат одговора, а не апсолутна вредност. Према првим критеријумима, позитивним одговором у смислу питуитарног тумора сматрало се повећање вредности *ACTH* од 50%, односно кортизола од 20% у односу на основну вредност [19], при чему за одговор *ACTH* тест има сензитивност од 86%, а специфичност од 95%, док одговор кортизола има сензитивност од 91%, а специфичност од 95%. Померање критеријума за скок вредности *ACTH* на 35% у односу на основну вредност постиже се сензитивношћу од 93% и специфичношћу од 100% [42]. Касније студије показују да је његова дијагностичка прецизност 85-90%.

У италијанској студији [21], која је обухватила 212 болесника са КС, повећање вредности *ACTH* од најмање 50% позитивно је оцењено код 85% болесника с Кушинговом болешћу, док ни код једног испитаника с ектопијским лучењем *ACTH* није било одговора. Критеријум за повећање вредности кортизола од 50% у односу на основну вредност показао се као најбољи. Детаљнијом анализом *CRH* теста није утврђена разлика у одговору *ACTH* на стимулацију, било да је одређиван методом *RIA* или *IRMA*. Такође је показано да се и овиним и хуманим *CRH* остварује иста дијагностичка прецизност (86% према 87%) када је реч о одговору *ACTH* на стимулацију, док је код одговора кортизола забележено значајно веће повећање на овини у односу на хумани *CRH* (71% према 49%) [43]. Утврђена је и значајна негативна корелација између базне кортизолемије и одговора кортизола и *ACTH* на *CRH* стимулацију, што указује на одржавање негативне повратне спреге код болесника с Кушинговом болешћу. Поређењем поузданости *CRH* те-

ста са тестом супресије великим дозама дексаметазона као стандардом [44], коректна дијагноза је постављена код 86,5% болесника применом *CRH* теста, на супрот само 73% у претходном тесту. У енглеској студији са 115 испитаника с *ACTH*-зависним КС, за тест са хуманим *CRH*, позитивним одговором у смислу питуитарног тумора сматра повећање вредности кортизола од 14% у односу на основну вредност, са сензитивношћу од 85% и специфичношћу од 100% [45]. У исто време оптималан скок вредности *ACTH* у односу на основни био је 105%, са сензитивношћу од само 70% и специфичношћу од 100%. Резултати наше студије су у складу с резултатима италијанске студије, а показују нижу специфичност и сензитивност у односу на друге наведене студије [46].

Тест са вазопресином

Вазопресин такође стимулише ослобађање *ACTH* и нарочито потенцира ослобађајући ефекат *CRH*. Студије су показале да *CRH* има већу дискриминациону вредност, а када се узму у обзир и многи нежељени ефекти вазопресина, овај тест се може сматрати инфериорним. Ни примена синтетског аналога дезмопресина није дала боље резултате. Комбинацијом података неколико објављених студија добијено је да одређивање кортизола има сензитивност од 84% и специфичност од 83%, док одговор *ACTH* има сензитивност од 77% и специфичност од 73% [6]. Због чињенице да 7-14% болесника са питуитарним КС не одговори на *CRH*, покушало се са применом комбинације *CRH* и дезмопресина, када је постигнута сензитивност и специфичност теста од 100%, али на малим серијама [47].

Тест супресије великим дозама дексаметазона (*HDDST*)

Тест супресије великим дозама дексаметазона (*HDDST*) заснива се на чињеници да кортикотрофи тумора хипофизе задржавају одређен степен осетљивости негативне повратне спреге на егзогене глюкокортикоиде, на супрот хелијама тумора с ектопијским лучењем. Тако би *ACTH*-зависни хипофизни КС показивао супресију кортизола на егзогену примену великих доза дексаметазона, за разлику од ектопијског или адrenalног КС. Оригиналнo, тест је описан са одређивањем 17-*ОНКС*, при чему је супресија већа од 50% у односу на основни ниво одговарала питуитарном КС [4]. Данас је напуштено извођење теста с одређивањем *UFC*, већ се одређује кортизол у серуму. Технички се изводи као: а) класични *HDDST*, уз класични критеријум и снижење нивоа кортизола од 50% у односу на основни, а сензитивност овог теста је 65-100% и специфичност 60-100%; б) *DST-8 mg* ("overnight"), који је јефтинији и једноставнији јер се изводи ванболнички, уз сензитивност 57-92% и специфичност 57-100%; в) интравенски *HDDST*, који онемогућава евентуални изостанак супресије због неадекватне концентрације дексазона; д) уведен је и тест с веома великим дозама

дексаметазона (32 *mg* на 24 часа) с поставком да веће дозе могу довести до ефективније супресије лучења кортизола у Кушинговој болести [19, 48]. Студија која је поредила ефективност у клиничкој пракси како класичног *HDDST*, тако и *DST-8 mg*, а као стандард за дијагнозу КС узимала резултат *BSSPS*, показала је да је сензитивности теста 81%, а специфичности 67%, што је, према наводима ауторима, мање од вероватноће питуитарног КС пре теста [49]. Замерка студији је да само узимање узорака из петрозних синуса не може представљати стандард, али свакако упућује на опрезност при тумачењу теста, као и на потребу да се он изводи само у високоспецијализованим установама.

Метирапонски тест

Метирапонски тест је уведен 1959. године [3] ради разликовања адrenalног КС од других подгрупа КС. Заснива се на способности метирапона да инхибира превођење холестерола у прегненолон и инхибира 11 β -хидроксилазу, а тиме хидроксилацију 11-деоксикортизола у кортизол. Код болесника с адrenalним КС примена метирапона не доводи до повећања екскреције 17-*ОНКС*. Насупрот томе, код Кушингове болести снижење нивоа кортизола смањује ефекат негативне повратне спреге на хипоталамусном и хипофизном нивоу, што води до компензационог повећања вредности *ACTH*. Тиме се превазилази први степен инхибиције и долази до повећања уринских 17-*ОНКС* и 11-деоксикортизола у плазми. Тест је показао слабе дискриминационе могућности у разликовању *ACTH*-зависног од *ACTH*-независног КС, тако да се касније углавном користио за диференцијалну дијагнозу *ACTH*-зависног КС. Једна од највећих студија [50] је показала да при критеријуму за повећање вредности 17-*ОНКС* од 70% и вредности 11-деоксикортизола у плазми за 400% у односу на основну вредност имају сензитивност од 71% и специфичност од 100% за дијагнозу Кушингове болести. Данас се препоручује када је недоступан *CRH*.

Обострано симултано узимање узорака из петрозног синуса (*BSSPS*)

Обострано симултано узимање узорака из петрозног синуса (*BSSPS*) је инвазивни поступак развијен као алтернативна стратегија у случајевима нејасне етиологије за потврду питуитарног лучења *ACTH*, посебно када су визуелизациони методи дали негативан резултат. Изводи се са применом *CRH*. Основни однос *ACTH* петрозни синус – периферија ≥ 2 и *CRH*-стимулисани однос ≥ 3 има сензитивност од 96% и специфичност од 100% за дијагнозу аденома хипофизе који лучи *ACTH* [51, 53]. У латерализацији тумора основни интерсинусни градијент $\geq 1,4$ указује на ипсилатералну локализацију, а дијагностичка тачност је око 78% (50-100%). *BSSPS* је инвазиван метод и нежељени ефекти, ма колико ретки, могу бити тешки, због чега се извођење препоручује у високоспецијализованим центрима. Најновији резултати

таквих центара потврђују сувереност овог метода у диференцијалној дијагнози [53]. Селективно венско узимање узорака користи се и код ектопијског лучења АСТН у регионима за које се претпоставља да могу бити извор ектопијског лучења. Овај метод се ретко примењује и такође је резервисан за високоспецијализоване установе.

ВИЗУЕЛИЗАЦИОНИ МЕТОДИ У ДИЈАГНОСТИКОВАЊУ КУШИНГОВОГ СИНДРОМА

Улога визуелизационих метода у дијагностиковању КС мање је значајна од лабораторијске потврде дијагнозе. Код тумора хипофизе који луче АСТН визуелизациони методи се примењују за идентификацију и локализацију микроаденома и као помоћ хирургу при иницијалној експлорацији. Компјутеризована томографија (СТ) најчешће приказује хиподензну зону, која се обично не приказује по примени контрастног средства. Овај метод има сензитивност од само 47% и специфичност од 74%, што је показано на 278 болесника [19]. Магнетна резонанција са гадолинијумским контрастом (MR) сматра се супериорним методом, међутим, његова сензитивност је 50-60% [19, 54]. Просечна величина аденома хипофизе је 5,6 mm, а сматра се да се аденоми мањи од 3 mm не приказују на снимку MR. Највећи број микроаденома се приказује као хипоинтензивни сигнал, који се постконтрастно не појачава, међутим, око 5% су тзв. меки аденоми, који апсорбују контрастно средство, па се препоручује и снимање без њега. У оквиру тумачења резултата не треба заборавити да се код 10-20% популације старости од 20 до 40 година на снимку MR уочавају инциденталомии хипофизе, док су код 27% болесника забележени у патолошким серијама. Тумор идентификован MR прегледом је у корелацији с хируршким налазом 75-98%. Ради побољшања локализације тумора уведена је интраоперациона ултрасонографија. Ова техника не доводи до компликација, али је субјективна, зависи од хирурга, а на великим студијама остаје да се процени њена вредност.

Најчешћи тумори с ектопијским лучењем АСТН – CRH су микрохелијски карцином плућа и карциноид бронха. У трагању за ектопијским лучењем MR се предлаже као супериорни метод, нарочито за грудни кош, где визуелизује и туморе пречника мањег од 1 cm (какви су најчешће карциноиди бронха). Тумори штитасте жлезде, панкреасних острваца или феохромоцитомии с ектопијским лучењем АСТН најчешће се могу визуелизовати и СТ прегледом. По сазнању да многи карциноиди, микрохелијски карциноми плућа, медуларни карциноми штитасте жлезде експримирају рецепторе за соматостатин, у праксу је уведена скинтиграфија целог тела обележеним соматостатином. Циљ овог метода је да потврди функционалност тумора, открије окултне лезије које нису визуелизоване другим методима и да процени евенуално касније лечење. Упркос интензивној примени визуелизационих метода, тумори с ектопијским лучењем често остану окултни, тако да данас и центри са деценијама искуства у диференцијалној дијаг-

нози КС саветују примену више од једног визуелизационог метода [12].

Код тумора надбубрега иницијално испитивање може бити СТ са пресецима на 3 mm, која је довољно сензитивна и за PPAD. Маса нормалне жлезде је 12 g, код обостране хиперплазије ретко тежа од 25 g, код PPAD око 60 g, а код МАН до 500 g [17]. На основу досадашњих искустава, а у корелацији с патохистолошким налазом, показано је да су хиперфункционални аденоми значајно мањи у поређењу с карциномима и имају нижу атенуациону вредност [55]. Такође, некроза, крвављење или калцификација указују на карцином. Уколико постоји једностранни тумор надбубрега пречника већег од 6 cm, треба га сматрати малигним [14]. Преостали облици АСТН-независног КС чине 8% ове групе и показују одређење специфичности које могу помоћи у потврђивању дијагнозе. Лажно негативни резултати бележе се код болесника који због раније операције имају адхезије или клипсове, а лажно позитивни код инциденталомии који се, према различитим подацима, јављају код око 10% популације [38]. Уколико постоји једностранни тумор који лучи кортизол, преостало нетуморско ткиво ипсилатерално, као и контралатерална жлезда треба да буду атрофичне. Уколико постоји било који степен хипертрофије, треба размотрити и постојање МАН. У таквим случајевима веома је важно обавити биохемијско испитивање.

Скинтиграфија обележеним јодохолестеролом може бити корисна у разликовању АСТН-зависног (обострано везивање обележивача) и АСТН-независног КС (једнострано везивање код аденома, односно изостанак везивања обележивача код карцинома, или асиметрична адренална визуелизација код обостраних лезија), локализацији ектопијског адреналног ткива или у проналажењу остатка адреналног ткива као узрока рекурентног хиперкортицизма после обостране адреналектомије [56]. Метод има велику тачност, а недостаци су што траје дужи, скупља је, болесник је изложен већој дози зрачења и мање је доступна у односу на СТ. Читав низ обележивача за позитрон-емисиону томографију је у фази испитивања ради побољшања визуелизације надбубрежних жлезда.

Аденоми надбубрега су једностранни, лако се визуелизују СТ или MR прегледом, а скинтиграфија приказује једнострано накупљање контрастног средства. Веома ретко су описани обострани аденоми, када се саветује и селективно узимање узорака из вене. Карциноми у оквиру КС су најчешће једностранни, пречника обично већег од 6 cm, уз могућу инвазију околних структура, дегенерацију, некрозу и калцификације. Скинтиграфски обично обострано нема везивања, али добро диферентовани карциноми могу давати лажну слику једностраног везивања. Код PPAD се уочава једностранна или обострана нодуларност са нодусима од 4 mm до 30 mm. Скинтиграфски везивање обележивача је обострано, али је описано и једнострано, као и изостанак везивања обележивача. Код МАН се обично приказује обострано увећање жлезда, међутим, описана је и једностранна нодуларна хиперплазија, као и једностранни нодус, а скинтиграфијом се показује обострано или асиметрично накупљање обележивача.

ДИЈАГНОСТИЧКИ АЛГОРИТАМ

На основу наведених резултата и података из литературе, економичан, рационалан и потпуни поступак дијагнозе и диференцијалне дијагнозе Кушинговог синдрома обухватио би доленаведено.

Сумња на Кушингов синдром:

- *UFC*;
- *DST-1 mg – LDDST*;
- поноћни кортизол.
- Ако су резултати неконклузивни:
- *LDDST – CRH* тест;
- *ITT*;
- Лоперамидски тест.

Потврђена дијагноза Кушинговог синдрома:

- Основни *ACTH*;
- *CRH – CRH* дезмопресин тест;
- *CT* надбубрежних жлезда;
- *HDDST (?)*.

Ако је потврђен *ACTH*-зависни Кушингов синдром, следи *MR* хипофизе:

- Визуелизован тумор – следи *TSA*;
- Нема лезије или неконклузиван налаз – предлага се *BSSPS*;
- Позитиван налаз – следи *TSA*;
- Негативан налаз – трагање за ектопијским лучењем.

Ако је потврђен *ACTH*-независни Кушингов синдром:

- Унилатерална солитарна лезија – предлага се једнострана адреналектомија (аденом према карциному);
- Вишеструке обостране лезије – предлага се обострана адреналектомија (обострани аденоми према *MAN* према *PPNAD*);
- Атрофија надбубрежних жлезда – следи сумња на јатрогени Кушингов синдром;
- Нејасна патологија – следи *MR* надбубрега и поновно испитивање.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cushing H. The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). *Bull John Hopkins Hosp* 1932; 50:137-95.
2. Albright F. Cushing's syndrome. *Harvey Lecture Ser* 1942-1943; 38:123-86.
3. Liddle GW. Tests of pituitary-adrenal suppressibility in the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1960; 19:1539-60.
4. Yanovski JA, Cutler GB Jr. Glucocorticoid action and the clinical features of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1994; 23:487-509.
5. Arinaldi G, Angeli A, Atkinson AB, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: A consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5593-602.
6. Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and Pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev* 1998; 19:647-72.
7. Lacroix A, Baldacchino V, Bourdeau I, Hamet P, Tremblaz J. Cushing's syndrome variants secondary to aberrant hormone receptors. *Trends Endocrinol Metab* 2004; 15:375-82.
8. Ross NS. Epidemiology of Cushing's syndrome and subclinical disease. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1994; 23:539-46.
9. Orth DN, Kovacs WJ, Debold CR. The adrenal cortex. In: Wilson JD, Foster DW, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. 8th edition. Philadelphia: WB Saunders Co.; 1992. p.536.
10. Penezić Z. Dijagnoza Cushingovog sindroma. Beograd: Zadužbina Andrejević; 2002.
11. Penezić Z, Žarković M, Vujović S, et al. Gonadotropin pulsatility in Cushing's syndrome compared to polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2005; 20(3):150-4.
12. Nieman LK, Ilais I. Evaluation and treatment of Cushing's syndrome. *Am J Med* 2005; 118:1340-6.
13. Meier CA, Biller BMK. Clinical and biochemical evaluation of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1997; 26:741-62.
14. Trainer PJ, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol* 1994; 34:317-30.
15. Boscaro M, Barzon L, Fallo F, Sonino N. Cushing's syndrome. *Lancet* 2001; 357:783-91.
16. Orth DN. Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332:791-803.
17. Findling JW, Doppman JL. Biochemical and radiologic diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1994; 23:511-34.
18. Tsigos C, Chrousos GP. Differential diagnosis and management of Cushing's syndrome. *Annu Rev Med* 1996; 47:443-61.
19. Kaye TB, Carpo L. The Cushing's syndrome: an update on diagnostic tests. *Ann Intern Med* 1990; 112:434-44.
20. Findling JW, Raff H. Newer diagnostic techniques and problems in Cushing's disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28:191-210.
21. Invitti C, Pecori Giralardi F, de Martin M, Cavagnini F, and the Study group of the Italian society of endocrinology of the pathophysiology of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Diagnosis and management of Cushing's syndrome: Results of an Italian multicentre study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:440-8.
22. Žarković M, Ćirić J, Beleslin B, Penezić Z. Discriminatory value of low-dose dexamethasone suppression test in establishing the diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. Letter to the Editor *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1486.
23. Contreras LN, Hane S, Tyrrell JB. Urinary cortisol in the assessment of pituitary-adrenal function: Utility of 24-hour and spot determinations. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62:965-9.
24. Corcuff JB, Tabarin A, Rashedi M, et al. Overnight urinary free cortisol determination: A screening test for the diagnosis of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol* 1998; 48:503-8.
25. Yanovski JA, Cutler GB, Chrousos GP, Nieman LK. Corticotropin Releasing Hormone stimulation following low-dose dexamethasone administration. *JAMA* 1993; 269:2232-8.
26. Tournaire J, Chalendar D, Rebatta B, et al. The 24-hour cortisol secretory pattern in Cushing's syndrome. *Acta Endocrinol* 1986; 112:230-3.
27. Friedman TC, Yanovski JA. Morning plasma free cortisol: Inability to distinguish patients with mild Cushing's syndrome from patients with pseudo-Cushing states. *J Endocrinol Invest* 1995; 18:696-701.
28. Newell-Price J, Trainer P, Perry L, Wass J, Grossman A, Besser M. A single sleeping midnight cortisol has 100% sensitivity for the diagnosis of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol* 1995; 43:545-50.
29. Papanicolaou DA, Yanovski JA, Cutler GB Jr, et al. A single midnight serum cortisol measurement distinguishes Cushing's syndrome from Pseudo-Cushing states. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:1163-7.
30. Hermus AR, Pieters GF, Borm GF, et al. Unpredictable hypersecretion of cortisol in Cushing's disease: detection by daily salivary cortisol measurements. *Acta Endocrinol* 1993; 128:428-32.
31. Cronin C, Igoe D, Duffy MJ, et al. The overnight dexamethasone test is worthwhile screening procedure. *Clin Endocrinol* 1990; 33:27-33.
32. Findling JW, Raff H, Aron DC. The low dose dexamethasone suppression test: A reevaluation in patients with Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1222-6.
33. Barrou Z, Guiban D, Maroufi A, et al. Overnight dexamethasone suppression test: comparison of plasma and salivary cortisol measurements for the screening of Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 1996; 134:93-6.
34. Putignano P, Kaltsas MA, Satta MA, Grossman AB. The effects of anti-convulsant drugs on adrenal function. *Horm Metab Res* 1998; 30:387-9.
35. Streeten DHP, Anderson GH Jr, Brennan S, Jones C. Suppressibility of plasma adrenocorticotropin by hydrocortisone: Potential use-

- fulness in the diagnosis of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:1114-20.
36. Ambrosi B, Bochicchio D, Colombo P, et al. Loperamide to diagnose Cushing's syndrome. *JAMA* 1993; 270:2301-2.
 37. Erturk E, Jaffe CA, Barkan AL. Evaluation of the integrity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by insulin hypoglycemia test. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:2350-4.
 38. Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR. The clinically inapparent adrenal mass: Update in diagnosis and management. *Endocrin Rev* 2004; 25:309-40.
 39. Tsagarakis S, Kokkoris P, Roboti C, et al. The low-dose dexamethasone suppression test in patients with adrenal incidentalomas: comparisons with clinically euadrenal subjects and patients with Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol* 1998; 48:627-33.
 40. Penezić Z, Žarković M, Vujović S, Beleslin B, Čirić J, Drezgic M. Vrednost određivanja adrenokortikotropnog hormona u diferencijalnoj dijagnozi hiperkorticizma. *Med Pregl* 2004; 57(7-8):335-42.
 41. Sharp AM, Walters CA, Wong SD, et al. IRMA and RIA compared for assessing dexamethasone suppression of corticotropin in plasma. *Clin Chem* 1992; 38:149-53.
 42. Nieman LK, Oldfield EH, Wasley R, Chrousos GR, Loriaux DL, Cutler GB Jr. A simplified morning ovine corticotropin-releasing-hormone stimulation test for the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:1308-12.
 43. Pecori Giralaldi F, Invitti C, Cavignani, F, and the Study group of the Italian society of endocrinology of the pathophysiology of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. The corticotrophin-releasing hormone test in the diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome: A reappraisal. *Clin Endocrinol* 2001; 54:601-7.
 44. Reimondo G, Paccotti P, Minetto M, et al. The corticotrophin-releasing hormone test is the most reliable noninvasive method to differentiate pituitary from ectopic ACTH secretion in Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol* 2003; 58:718-24.
 45. Newell-Price J, Morris DG, Drake WM, et al. Optimal response criteria for the human CRH test in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1640-5.
 46. Penezić Z, Žarković M, Vujović S, et al. Vrednost CRH testa u diferencijalnoj dijagnozi hiperkorticizma. *Srp Arh Celok Lek* [in press].
 47. Newell-Price J, Perry L, Medbak S, et al. A combined test using desmopressin and corticotropin-releasing hormone in the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:176-81.
 48. Dichek HL, Nieman LK, Oldfield EH, et al. A comparison of the standard high dose dexamethasone suppression test and the overnight 8-mg dexamethasone suppression test for the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:418-22.
 49. Aron DC, Raff H, Findling JE. Effectiveness vs. efficacy: the limited value in clinical practice of high dose dexamethasone suppression testing in the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1780-5.
 50. Avgerinos PC, Yanovski JA, Oldfield EH, et al. The metyrapone and dexamethasone suppression tests for the differential diagnosis of the adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a comparison. *Ann Intern Med* 1994; 121:318-27.
 51. Oldfield EH, Doppman JL, Nieman LK, et al. Petrosal sinus sampling with and without corticotropin-releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1991; 325:897-905.
 52. Katsas GA, Giannulis MG, Newell-Price JDC, et al. A critical analysis of the value of simultaneous inferior petrosal sinus sampling in Cushing's disease and the occult ectopic adrenocorticotropin syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:487-92.
 53. Ilias I, Torpy DJ, Pecak K, et al. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion, Twenty years' experience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:4955-62.
 54. Buchfelder M, Nistor R, Fahlbusch R, Huk WJ. The accuracy of CT and MR evaluation of the sella turcica for detection of adrenocorticotrophic hormone-secreting adenomas in Cushing's disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 1993; 14:1183-90.
 55. Rockall AG, Babar SA, Sohaib AA, et al. CT and MR imaging of the adrenal glands in ACTH-independent Cushing syndrome. *Radio Graphics* 2004; 24:435-52.
 56. Rubello D, Bui C, Casara D, et al. Functional scintigraphy of the adrenal gland. *Eur J Endocrinol* 2002; 147:13-28.

DIAGNOSIS AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF CUSHING'S SYNDROME

Zorana PENEZIĆ, Miloš ŽARKOVIĆ, Svetlana VUJOVIĆ, Milka DREZGIĆ

Institute of Endocrinology, Diabetes and Metabolic Disorders, Clinical Center of Serbia, Belgrade

ABSTRACT

Endogenous Cushing's syndrome is a clinical state resulting from prolonged, inappropriate exposure to excessive endogenous secretion of cortisol and hence excess circulating free cortisol, characterized by loss of normal feedback mechanisms of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and normal circadian rhythm of cortisol secretion. The etiology of Cushing's syndrome may be excessive ACTH secretion from the pituitary gland, ectopic ACTH/CRH secretion by non-pituitary tumor, or excessive autonomous secretion of cortisol from hyperfunctioning adrenal adenoma or carcinoma, PPNAD and MAH. Other than these broad ACTH-dependent and ACTH-independent categories, there are some unclassified variants as cyclical Cushing's syndrome, pituitary hyperplasia and subclinical Cushing's syndrome. In addition, variants of hypercorticism secondary to ectopic or aberrant expression of several G-protein-coupled receptors have been identified. Diagnosis of Cushing's syndrome must be made before any attempt at differential diagnosis, and key biochemical characteristics are: excess endogenous cortisol secretion; loss of normal feedback of hypothalamic-pituitary-adrenal axis; and disturbance of nor-

mal circadian rhythm of cortisol secretion. Biochemical diagnosis of Cushing's syndrome includes: urinary free cortisol determination, low-dose dexamethasone testing, circadian rhythm assessment, insulin tolerance test, and LDDST/CRH test. Differential diagnosis of Cushing's syndrome involves: plasma ACTH level determination, high dose dexamethasone testing, metyrapone testing, testing with CRH, testing with vasopressin or combination, and finally, bilateral simultaneous petrosal sinus sampling with CRH stimulation.

Key words: Cushing's syndrome; hypercorticism; diagnostic tests

Zorana PENEZIĆ
Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti
metabolizma
Klinički centar Srbije
Dr Subotića 13, 11000 Beograd
Tel.: 011 361 6317
Faks: 011 2685 357
E-mail: zpenezic@eunet.yu

* Рукопис је достављен Уредништву 19. 7. 2006. године.

САВРЕМЕНА ЗНАЊА О ХОНДРОБЛАСТОМУ

Зоран ВУКАШИНОВИЋ¹, Душко СПАСОВСКИ², Немања СЛАВКОВИЋ¹,Слободан СЛАВКОВИЋ¹, Зорица ЖИВКОВИЋ³¹Институт 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

Хондробластом је редак тумор костију, а чини 1% свих бенигних тумора костију. Сматра се бенигном лезијом, мада постоји и примарно малигни облик (који је веома редак), а описана је и малигна алтерација у облику хондросаркома. Јавља се најчешће у другој деценији, чешће код особа мушког пола. Предилекциона места за настанак овог тумора су проксимална епифиза хумеруса, кондили фемура и проксималне тибије, али се јавља и на другим местима (лобања, карлица, задње структуре кичмених пршљенова, тарзалне кости). Радиографски се уочава централно епифизно постављена овоидна лезија окружена танким слојем реактивне склерозе. Патохистолошки се промена описује као високоцелуларно ткиво с варијабилно израженом хондроидном диференцијацијом матрикса и местимичном зрнасто-мрежастом калцификацијом, уз могући налаз огромних вишеједарних ћелија код 20% оболелих особа. Описана је и секундарна појава суперпониране анеуризматске костне цисте. Тумор се манифестује оскудним и неспецифичним локалним симптомима, због чега је правовремено дијагностиковање отежано. Дефинитивно постављање дијагнозе обавезно укључује патохистолошку потврду. Могућ је настанак патолошких фрактура хондробластомом ослабљене епифизе. Лечење хондробластома је искључиво хируршко, како би се спречила његова пропација у зглоб или околна мека ткива, при том смањивши могућност за настанак рецидива болести. Хемиотерапија у лечењу ових тумора није индикована, а радиотерапија је контраиндикована јер повећава могућност за јављање малигне алтерације. Код хистолошке потврде малигне алтерације хондробластома индикована је примена ресекционих хируршких поступака с радикалним границама, такође без примене било које адјувантне терапије.

Кључне речи: хондробластом; бенигни тумор; малигна алтерација; рецидив

УВОД

Хондробластом је релативно редак тумор костију који се дуго сматрао искључиво бенигном лезијом. Према класификацији Светске здравствене организације из 1993. године, дефинисан је као тумор слабо диферентованог ткива, које чине кружне, вишеугаоне ћелије, налик незрелим хондробластима. Између њих се налази интерстицијумска хондроитинска супстанција са зонама калцификације. Оваква хистолошка грађа је типична за хондробластом.

Хондробластом се у литератури први пут помиње у радовима Јуинга (*Ewing*) 1923. године, а означен је као тумор калцификованих огромних ћелија. Прецизнију дефиницију даје Кодман (*E. Codman*) 1930. године, дајући му назив „тумор хрскавичавих огромних ћелија горње епифизе хумеруса” [1]. Тумор локализован на овом месту и данас се понекад означава као Кодманов тумор. Само име „хондробластом” дали су Џеф (*Jaffe*) и Лихтенштајн (*Lichtenstein*) [2] 1942. године, уочивши да се тумор јавља на епифизама и осталих костију. Они су дефинисали и хистолошке критеријуме за прецизно разликовање овог тумора од осталих тумора огромних ћелија.

Матична ћелија хондробластома је највероватније незрела ћелија хрскавичавог ткива, иако ембрионално и моноклеарно-фагоцитно порекло нису у потпуности искључени. Рамапа (*Ramappa*) и сарадници [3] наводе могућност постанка хондробластома из неке од хрскавичавих ћелија плоче раста. Због тога је чак и патохистолошко разликовање од хондромиксоидног фиброма, анеуризматске костне цисте или тумора огромних ћелија понекад веома тешко. Савремена литература чак описује честу удру-

жену појаву хондробластома и анеуризматске костне цисте, што даје хистолошку слику нетипичну за хондробластом, чиме је проблем дијагностиковања додатно увећан. Постоје саопштења која наводе да је примарна патохистолошка дијагноза хондробластома била погрешна код чак 34% болесника. Уочене су и извесне ненормалности на хромозомима 5 и 8 код неких болесника с овим тумором [4, 5].

Иако су се дуго сматрале бенигним туморима, такав став о хондробластима је промењен после објављивања неколико приказа болесника с малигним алтерацијама, чак уз дијагностиковање метастаза у плућима. У три изузетна случаја, према подацима Холандског комитета за туморе костију, Сирсат (*Sirsat*) и Доктор (*Doctor*) [6] су приметили малигну алтерацију код болесника који су лечени зрачном терапијом. Сличне резултате код два болесника наводе и Хечер (*Hatcher*) и Кембел (*Campbell*) [7]. Роџерс (*Rodgers*) и Манкин (*Mankin*) [8] су објавили случај малигне алтерације хондробластома тринаест година после откривања тумора. Болесник је лечен киретажом, а по откривању рецидива болести, и зрачном терапијом. Занимљиво је поменути да су још 1949. године Гехиктер (*Gechikter*) и Копланд (*Copeland*) први објавили доказе о нетипичним облицима хондробластома. Они су препознали једну групу хондробластома која је склона рецидиву, малигној алтерацији и стварању метастаза. Према савременој класификацији, постоји ентитет примарног малигног хондробластома, а утврђена је и могућност његове секундарне малигне алтерације у облику хондросаркома, што је потврђено клиничким и хистолошким налазима. Примарни малигни облик хондробластома је редак и удаљене метастазе ствара релативно касно, најчешће у плућима [1, 3, 9-23].

ЭПИДЕМИОЛОШКЕ ОДЛИКЕ

Инциденција хондробластома је релативно мала. Он представља 1% бенигну тумора кости. Због тога се у литератури налазе углавном прикази појединачних болесника, уз ретке и релативно малобројне серије испитаника. Досад је описано мање од хиљаду болесника с потврђеним хондробластомом. Тако се у студији Меклода (*MacLeod*) и Бибуа (*Beabout*) [24] наводи 39 болесника, Шајовиц (*Schajowicz*) и Галардо (*Gallardo*) [25] описују серију од 69 испитаника, а Спрингфилд (*Springfield*) и сарадници [26] и Вин (*Whin*) [27] по 57 болесника. Корсат (*Corsat*) и Томено (*Tomeno*) [28] су описали 30 болесника дијагностикованих и лечених у две одвојене клинике. Највећу серију од 217 болесника објавили су Увос (*Huvos*) и Маркове (*Marcove*) [29], али делимично користећи и податке из студије Далина (*Dahlin*) и Ајвинса (*Ivins*) [30].

Хондробластом се чешће јавља код особа мушког пола, углавном у другој деценији, а око две трећине оболелих припада периоду адолесценције. Веома се ретко дијагностикује пре десете године, док није забележен ниједан случај пре треће године. После тридесете године јавља се спорадично.

КЛИНИЧКЕ ОДЛИКЕ

Хондробластом се најчешће, али не и искључиво, локализује у секундарним осификационим центрима, односно епифизама других, цевастих костију. Предилекциона места су проксимална епифиза хумеруса, кондили фемура и проксималне тибие, али се јавља и у пределу главе бутне кости, трирадијантне хрскавице на карлици, на задњим елементима кичмених пршљенова или на костима тарзалног дела стопала. Нетипичне локализације су описане углавном као појединачни случајеви, и то у ребрима, пршљенском телу, акромиону, ручју, прстима шаке, патели, костима лобање и мандибули [31-33].

Почетни симптоми болести су неспецифични: јављају се тупи болови променљивог интензитета, најчешће у пределу оболелог зглоба и његове околине. Болне тегобе прате ограничење покрета у зглобу различитог степена, локални оток и хипотрофија околне мускулатуре. Понекад настаје и зглобни излив.

Већина хондробластома је спорорастуће природе и класификује се као хондробластом другог степена по Енекингвој (*Enneking*) класификацији [15]. Код малог броја болесника уочава се прогресивна и брза еволуција болести са пропагацијом туморске масе у зглобни простор, метафизу или периартикуларна мека ткива. Такве лезије се сматрају „агресивним” лезијама и називају се хондробластомима трећег степена. Услед присуства и раста хондробластома, могућ је настанак патолошке фрактуре.

ЛАБОРАТОРИЈСКО ИСПИТИВАЊЕ

Код класичног хондробластома вредности лабораторијских анализа су најчешће у физиолошким границама. Код агресивног хондробластома је незнат-

но или средње убрзана седиментација еритроцита, знатно ређе се налази повећана вредност алкалне фосфатазе. Резултати осталих лабораторијских анализа типични за малигне туморе костију су у границама нормалних вредности.

РАДИОГРАФСКО ИСПИТИВАЊЕ

На нативном радиограму хондробластом се приказује као транспарентно огњиште пречника 2-6 cm, најчешће смештен централно у пределу секундарних осификационих језгара. Остеолитичка промена је ограничена реактивном остеохондрозом, а описане су и тачкасте калцификације у туморској маси. Мање епифизне лезије су обично постављене ексцентрично. Међутим, тумор може својим растом да захвати читаву епифизу, ширећи се кроз метафизу и околна мека ткива. Таква слика указује на могућност малигнитета.

Компјутеризована томографија (СТ) најбоље демонстрира изглед тумора, његову величину и однос с епифизом и хрскавицом раста, као и евентуални интралезиони садржај.

Магнетна резонанција (MR) је дијагностички поступак који такође прецизно одређује величину промене и однос с околним ткивом, а најосетљивији је метод за утврђивање степена његове интраосалне, мекоћкивне или зглобне пропагације.

Допунски дијагностички поступци, као што су сцинтиграфија скелета или ангиографија, могу бити позитивни, али не и типични за хондробластом, тако да се ретко примењују у савременој клиничкој пракси.

ПАТОЛОШКИ НАЛАЗ

Макроскопски се хондробластом приказује као сивкасто-црвенкаста мекана промена пречника од 1 cm до 7 cm, најчешће 3 cm. Туморска маса се тупом дисекцијом лако одваја од реактивне костне зоне, а понекад се могу уочити и шупљине испуњене крвљу које упућују на удружено присуство секундарно настале анеуризматске костне цисте.

Микроскопску слику одликују велике, неправилно распоређене полигоналне хрскавичаве ћелије са централним базифилним једрима и безбојном цитоплазмом постављене у облику мозаика. Између њих се срећу острвца вишеједарних огромних ћелија (код око 20% болесника) и нешто хрскавичавог матрикса различите зрелости. Уочавају се и поља калцификације у грануларној, зрнастој форми, постављена између хондробласта, која дају типичан мрежаст изглед матрикса. Код малигну облика болести хистолошка слика одговара налазу хондросаркома.

Хистолошки налаз код хондробластома, међутим, може да буде и нетипичан, с елементима који одговарају налазу код анеуризматске костне цисте, остеокластома или хондромиксоидног фиброма. Неки аутори сматрају да је тада заиста у питању анеуризматска костна циста, секундарно настала на терену хондробластома [33, 34]. Прецизно дијагностиковање хон-

дробластома се у том случају поуздано изводи при-
меном имунохистохемијске анализе. Телије хондро-
бластома су позитивне на виментин, протеин *S-100*,
цитокератин, епителни мембрански антиген (*EMA*)
и неурон-специфичну енолазу (*NSE*), а негативне на
цитокератин, што га поуздано одваја од осталих, ди-
ференцијалнодијагностички сличних тумора [20].

ЛЕЧЕЊЕ

Лечење хондробластома је искључиво хируршко,
али оно представља сложен терапијски задатак, јер је
неопходно спровести потпуно одстрањивање тумор-
ског ткива, истовремено водећи рачуна да се зглоб и
околна мека ткива сачувају од контаминације, као и
да се смањи ризик од рецидива тумора. Зато се пре-
поручује да се хируршка интервенција реализује ра-
дије бочним приступом епифизи, него преко зглобне
шупљине, иако на овај начин може да дође до секун-
дарних деформитета везаних за поремећај функције
хрскавице раста. Рецидив је значајно чешћи уколико
је у питању хондробластом са нетипичним хистоло-
шким налазом. Неки аутори сматрају да тумор у пре-
делу зглоба кука представља фактор ризика за пове-
ћану учесталост рецидива и малигну алтерацију.

Успешност хируршког одстрањења туморског тки-
ва значајно зависи и од врсте примењеног поступка.
Сматра се да сама киретажа туморске лезије, без до-
датних поступака, код око 10% болесника доводи до
рецидива. Код хондробластома трећег степена лече-
них киретажом без остеопластике рецидивира код ви-
ше од 50% болесника, а код киретаже и остеопласти-
ке рецидиви болести настају код 25% оболелих особа.
Код хондробластома нетипичне хистолошке слике,
која упућује на коезистенцију овог тумора с анеури-
зматском костном цистом, рецидиви настају код чак
100% болесника. Употреба костног цемента прили-
ком остеопластике није препоручљива код болесника
млађих од петнаест година због полимеризације и по-
следичног оштећења хрскавице раста. Екстензивније
промене, где тумор продире у мека ткива или зглоб,
захтевају радикалнији приступ у смислу тзв. *en block*
или потпуне ресекције. У случајевима потврде малиг-
не природе болести, једини начин лечења је радикал-
на ресекција или ампутација, у зависности од локали-
зације тумора, његове величине, захваћености регио-
налних делова, и других клиничких параметара.

Хируршко лечење се сматра основним видом лече-
ња хондробластома. Хемиотерапија код овог тумора
није индикована, док је радиотерапија чак штетна и
опасна. Овај став је поткрепљен резултатима лечења
хондробластома радиотерапијом код болесника код
којих хируршка радикалност није била могућа. Не-
двосмислено је доказано да радиотерапија може да
доведе до малигне алтерације, те је она контраинди-
кована у лечењу хондробластома [7].

ЗАКЉУЧАК

Хондробластом је редак тумор нејасне ћуди. Дија-
гностичка сумња се поставља на основу клиничко-

-радиолошког налаза, а дијагноза потврђује патохи-
столошки. Лечење хондробластома је хируршко. Хе-
миотерапија није индикована, а радиотерапија је
штетна и опасна.

ЛИТЕРАТУРА

1. Meary R, Abelant R, Forset M, Tomeo B. Benign chondroblastoma of bones. *Rev Chir Orthop* 1975; 61(8):717-33.
2. Jaffe HL, Lichtenstein L. Benign chondroblastoma of bone. A reinterpretation of the so-called calcifying of chondromatous giant cell tumor. *Am J Pathol* 1942; 18:969-91.
3. Ramappa AJ, Lee FYI, Tang P, Carlson JR, Gebhardt MC, Menkin HJ. Chondroblastoma of bone. *J Bone Joint Surg* 2000; 82:1140-8.
4. Da Silva MV, Reid R. Chondroblastoma: varied histologic appearance, potential diagnostic pitfalls, and clinicopathologic features associated with local recurrence. *Ann Dign Pathol* 2003; 7(4): 205-12.
5. Swarts SJ, Neff JR, Johansson SL, Nelson M, Bridge JA. Significance of abnormalities of chromosomes 5 and 8 in chondroblastoma. *Clin Orthop* 1998; (349):189-93.
6. Sirsat MV, Doctor VM. Benign chondroblastoma of bone. Report of case of malignant transformation. *J Bone Joint Surg* 1970; 52: 741-5.
7. Rodgers WB, Mankin HJ. Metastatic malignant chondroblastoma. *Am J Orthop* 1996; 25:846-9.
8. Hatcher CH, Campbell JC. Benign chondroblastoma of bone. Its histological variations and report of a late Sarcoma in the site of one. *Bill Hosp Joint Dis* 1951; 12:411-30.
9. Tanasković B, Vukašinović Z. Epidemiološke karakteristike hondrosarkoma. X Kongres Udruženja ortopeda i traumatologa Jugoslavije sa međunarodnim učešćem. Zagreb: 1990; 162.
10. Tanasković B, Mitrović M, Atanacković M, Sbutega B, Djordjević M, Vukašinović Z. Epidemiološke, kliničke i terapijske karakteristike primarnih malignih tumora kosti i mekih tkiva. XXII kancerološka nedelja. Beograd: 1985; 30.
11. Tanasković B, Jovanović V, Vukašinović Z, Aleksić V, Matić D. Neki redji maligni tumori lokomotornog aparata u registru „Banjica”. XXVI kancerološka nedelja. Beograd: 1989; 120.
12. Mitrović M, Sbutega B, Vukašinović Z. Primary and secondary malignant bone and soft tissue tumors. Research in Cancer Epidemiology. WHO, Lyon: 1991; 1138.
13. Vukašinović Z. Tumori koštanozglobnog sistema. In: Vukašinović Z, editor. Dečja ortopedija. Beograd: IOHB „Banjica”; 1999. p.171-81.
14. Lešić A, Vukašinović Z, Bumbaširević M. Tumori koštanozglobnog sistema. In: Vukašinović Z, editor. Opšta ortopedija. Beograd: IOHB „Banjica”; 2002. p.381-425.
15. Masui F, Ushigome S, Kamitani K, Asanuma K, Fujii K. Chondroblastoma: a study of 11 cases. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28(8):869-74.
16. Jambhekar NA, Desai PB, Chitale DA, Patil P, Arya S. Benign metastasing chondroblastoma: a case report. *Cancer* 1998 Feb 15; 82(4):675-8.
17. Schuppers HA, van der Eijken JW. Chondroblastoma during the growing age. *J Pediatr Orthop B* 1998; 7(4):293-7.
18. Green P, Whittaker RP. Benign chondroblastoma. Case report with pulmonary metastasis. *J Bone Joint Surg* 1975; 57:418-20.
19. Ridell RJ. Pulmonary metastasis from chondroblastoma of the tibia. *J Bone Joint Surg* 1973; 55:848-53.
20. Wells AP, Dorfman HD. S-100 protein in human cartilage lesions. *J Bone Joint Surg* 1986; 68(4):521-6.
21. Wirman JA, Crissman JD, Aron BF. Metastatic chondroblastoma. Report of a case treated with radiotherapy. *Cancer* 1979; 44:87-93.
22. Bhatti A, Mahmood A, Minhas MS, Mehboob G. Frequency, presentation and postintervention prognosis of chondroblastoma. *J Coll Physicians Surg Pak* 2003; 13(11):644-8.
23. Accadbled F, Brouchet A, Salmeron F, Farodes P, Cahuzac JP, Sales De Gauzy J. Recurrent aggressive chondroblastoma: two cases and a review of the literature. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 2001; 87(7):718-23.
24. MacLeod RA, Beabout JW. The roentgenographic features of chondroblastoma. *Am J Roentgenol* 1973; 118:464-71.
25. Schajowicz F, Gallardo H. Epiphyseal condroblastoma of bone. A clinicopathological study of sixty-nine cases. *J Bone Joint Surg* 1970; 52:205-26.

26. Springfield DS, Capanna R, Gherlinzoni F, Picci P, Campanacci M. Chondroblastoma. *J Bone Joint Surg* 1985; 67:48-55.
27. Vhin TS. Chondroblastoma bénins. Aspect cliniques. *Radiol et Therapeut Communication au congres du GETO. Strazbourg*; 1977.
28. Corsat J, Tomeno B. Benign chondroblastoma. A review of 30 cases. *Revue Chirur Orthop* 1989; 3(2):195-203.
29. Huvos AG, Marcove RC. Chondroblastoma of bone. A critical review. *Clin Orthop* 1973; 95:300-12.
30. Dahlin DC, Ivins JC. Benign chondroblastoma. A study of 125 cases. *Cancer* 1972; 30:401-13.
31. Assor D. Chondroblastoma of the rib. *J Bone Joint Surg* 1973; 55: 208-20.
32. Cares HL. Chondroblastoma of the skull. *J Neurosurg* 1971; 35: 614-8.
33. Yasko AW, Joseph ML, Duane K et al. Benign bone tumors. In: Chapman MW, editor. *Operative orthopaedics*. Philadelphia: JB Lippincott Company; 1993.
34. Lonner JH, Steiner GC, Kenan S. Cartilage – forming tumors. In: Spivak JM, Di Cesare PE, Feldman DS, editors. *Orthopaedics: A Study Guide*. New York: McGraw-Hill; 1999.

CHONDROBLASTOMA – CURRENT OPINION

Zoran VUKAŠINOVIĆ¹, Duško SPASOVSKI², Nemanja SLAVKOVIĆ¹, Slobodan SLAVKOVIĆ¹, Zorica ŽIVKOVIĆ³

¹Institute of Orthopedic Surgery "Banjica", Belgrade;

²Institute of Orthopedic Surgery and Traumatology, Clinical Center of Serbia, Belgrade;

³Clinical Hospital Center "Dr Dragiša Mišović" – Dedinje, Belgrade

ABSTRACT

Chondroblastoma of bone is rare bone tumor, representing around 1% of benign bone lesions. It is considered a benign lesion, although primary malignant form as well as malignant alteration in the form of chondrosarcoma has been documented. It occurs predominantly in the second decade, more commonly in males. Predilection sites include proximal humeral epiphysis, femoral and tibial condyles, but it can be found in other bones, too (skull, pelvis, posterior vertebral structures, tarsal bones). Radiographically, it appears as an ovoid lesion with thin sclerotic margin, located centrally in the epiphysis. Pathohistologically, it is described as highly cellular tissue, variably differentiated and with discrete granulated to meshy calcification of the matrix and large multinuclear cells present in 20% of cases. Secondary formation of aneurysmal bone cyst has been documented. Tumor is presented with a few nonspecific local symptoms, which makes diagnostic procedure more difficult. Definitive diagnosis is made only by pathohistologi-

cal verification. A pathological fracture of weakened epiphysis is possible. The treatment of chondroblastoma is strictly surgical, with a view to counteract the propagation into the joint or adjacent soft tissue, and diminish the recurrence rate. Chemotherapy is not indicated for treatment of this tumor, and radiotherapy is contraindicated as it stimulates malignant alteration. If malignant chondroblastoma of bone is verified pathohistologically, radical treatment by surgical resection is indicated, also avoiding any adjuvant therapy.

Key words: chondroblastoma; benign tumor; malignant transformation; recurrence

Zoran VUKAŠINOVIĆ
Institut za ortopedsko-hirurške bolesti „Banjica”
Mihajla Avramovića 28, 11040 Beograd
Tel.: 011 2666 447
E-mail: zvukasin@beotel.yu

ПРВИ СВЕТСКИ РАТ И ПОЧЕТАК ОРГАНИЗОВАНЕ ЗДРАВСТВЕНЕ ЗАШТИТЕ У НАШОЈ ЗЕМЉИ У СПОМЕН НА ДР КЕТРИН МАКФЕЈЛ

Тематика Првог светског рата нашла је ових дана своје место и у историји педијатрије, у почецима организоване здравствене заштите деце у нашој земљи. О Првом светском рату данас се све више говори због жртава које је Србија поднела, као савезник великих и моћних држава. Доследно извршавајући савезничке обавезе, Србија је остала без трећине укупног становништва, земља у којој се годинама деца нису рађала.

Жртве које је Србија поднела навеле су Џона Мејнарда Кејнса (*John Maynard Keynes*), највеће име економских наука 20. века, да их у својој књизи „Економске последице мира” (Њујорк, 1919) означи као жртве које су „запањиле свет”, јер толике жртве није поднела ниједна друга земља учесница рата. Сматрало се још тада да су толике жртве угрозиле биолошки опстанак и српски народ опасно приближиле граници ишчезнућа, што је и иначе зла судбина малих народа. У земљи разореној ратом и разједеној епидемијама почиње обнова здравствене заштите, у чему, на чудесан начин, своје место добија и организација деље здравствене заштите, која је била и највећи изазов. Том задатку посвећује се др Кетрин Макфејл (*Katherine S. Macphail*), која у Београду 1919. го-

дине оснива прву дечју болницу са 20 постеља и амбулантом. О свему томе сазнајемо ових дана, када је војничка историја рата замењена збивањима која су се догађала у позадини, оним што се догађало с народом. Тако су на светло дана изишла хуманитарна дела стотина лекара и сестара у саставу савезничких медицинских мисија, међу којима је била и др Кетрин Макфејл. Дубоко затрпана у заборав, хуманитарна дела, која по свом обиму и човекољубљу учесника у мисијама нису превазиђена у историји човечанства, а за које се наша историографија није занимала, данас се нашој јавности показују у пуном светлу. Почасно место припада и др Макфејл, о чијем је животу и делу са пуно топлине писао проф. др Желимир Микић у својој књизи „Увек ваша – живот и дело др Кетрин Макфејл”, у издању „Матице српске” (Нови Сад, 1998).

Имајући у свему овоме и сопствени скромни удео, срећан што су велика дела лекара хуманиста данас пред очима наше јавности, са своје стране, у жељи да се дело др Макфејл потпуније прикаже, прилажем Конгресу једно њено писмо с описом здравствених прилика у земљи. Писмо је објављено у гласовском листу *The Scotsman* 22. априла 1922. године.

БОЛНИЦЕ ЖЕНА ШКОТСКЕ И СРБИ

ДЕЧЈА БОЛНИЦА, БЕОГРАД 22. АПРИЛ 1922.

Господине,

С великим жаљењем сам прочитала на страницима Ваше листе *The Scotsman* одлуку Болница жена Шкотске да се не настави са помоћи Србији из оквира фондова који су у њу сврху основани. Као неко ко и даље ради у Србији уверавам Вас да је поједино сматрајући да више нема потребе за медицинском помоћи. Најбоље, потребе су данас исто толико велике, ако не и веће, него за време рата, јер су Срби остали после рата с наслеђем болести од којих још долажу деца, млади и стари – болести које су директна последица рата и година оскудица. У њима се пројављује нада у помоћи коју су им пружале многе савезничке медицинске мисије које се сада, једна за другом, одрзано повлаче. Одустављање ове помоћи чини их још сиромашнијим него што су били, јер су тек били упознали шта значи добра нега, чисте и свежле болнице и неседична медицинска помоћ...

Србија је земља с великим финансијским проблемима, које добротом је земље, као Енглеска, теško могу да схвате. Динар, који је пре рата био 25:1 у односу на фунту, данас је већ 350 динара за фунту. Велики финансијски дугови и политичка неизвесност отежавају најгоре владе да одржи данашњу земљу као веће – уједињено краљевство. Ономеђуна је да посвети више времена и новца многим потребама својственој народа. Ситуација је данас таква да они немају средстава која би се морала издвојити за болнице, школе, сиротишнице. Ма колико да су то огромне потребе, ако изостане помоћ великих и добротом је земаља, мораће да се помире и остану без свега што. Из личној искуства знам са колико муке покушавам да правично расподелим оно мало новца с којим располажу. Моје лично да вам потврдим да су Срби, када је у питању мала дечја болница, учинили све – преко министарства за социјалну политику и јавно здравље – да ми помогну и морално и материјал-

но. Знам и да су приморани да затворе неке болнице у земљи, а да збој недостигајка средстава не могу ни да размишљају о санаторијумима ма колико да је велика потреба за њима. Они су од рата учинили велике кораке у том правцу, њихови су циљеви у заштити деце и јавном здрављу исти тако високи, али немају ни снаге, ни средства да то остваре. Као један од чланова прве болнице жена Шкојске у Срдији знам како је она била добродошла 1915. године. Касније, као лекар њихове владе и као нейростирасан психијатр, закључила сам да између многих медицинских мисија које су дошле у Срдију ниједна није оставила такав утисак на Србе као Болнице жена шкојске. У целој земљи, уздуж и попреко, жене Шкојске живе у сећањима стирних војника и сеоским кућама. Све чланице мисије, ма ко да су биле и било који посао да су обављале, оставиле су дубок утисак о томе шта све жена може да учини и постигне. Познавала сам др Елси Инлис 1915. у Срдији и сећам се с колико је ентузијазма помаћала српском народу и била туна идеја за помоћ народу у будућности. Све смо ми биле испуњене истим ентузијазмом за српској сељака у његовој малој, тихој кући. Они су били наши највернији савезници за време рата и њедали су у Енглеској велику силу, очекујући помоћ онда када су све били изгубили. Многи од нас који су прошли ратне страве са њима њихова надања не могу никад заборавити. Тако је и данас, ако се занемаре политичке разлике и сторови. Многе међународне мисије већ су напустиле земљу збој недостигајка средстава, али је за њима остало широко поље рада скоро неистакнуто. Оних неколико преосталих мисија обезбеђују најнужније потребе, а Срби их, са своје стране, охрабрују да настава с радом. Од прошле године Црвени крст је основао школу за обуку сестара у Београду и то ће бити једна од најкориснијих и најдражнијих установа досад организованих. Рад су почели са Енглескињом као главном сестром и још три сестре Енглескиње и 24 девојке, зајочевши теоријску и практичну наставу у Војној болници. Гради се школа за 100 ученица у којој би се научили дисциплини и организацији. Треба ло би да буде завршена до јесени. Као члан Комитета

та знам с каквим финансијским теешкоћама се боре и поред помоћи Америчкој комитети. И поред тога, лекари чланови Комитета, који представљају све здравствене установе у Београду, журе да наставе с радом и на све стране траже помоћ.

Када је реч о Дечјој болници, ја имам десет ученица на обуци за искључиво дечју негу и, њедајући их, не можеће а да не приметитиће добродетел коју су донеле и коју ће донети овој земљи. Уместо алкавих и нејоузганих болничких паразита, добили смо добро увеждане и самоуверене жене, вољне да постоју и негују оболеле, а то је посао, сигурна сам, који ће вредно наставити. Поред тога, постоји санаторијум за децу у Бањи Ковиљачи, чији је управник Енглескиња, школована сестра, једина те врсте у земљи, и која остаје од месеца до месеца збој недостигајка средстава. Постоји такође и сиротишће њемениће Евелин Хаверфилд у Бајиној Башти, једно сиротишће у Нишу, једно у Власеници и Дечја болница у Београду, које и даље раде и боре се да остваре свој задатак. Ја овим писмом не молим за било коју установу од ових наведених, али вас молим за српски народ мимо њихове владе и инстинкција, а сама чињеница да наведене установе још постоје показује да Срби и даље очекују помоћ и да је прихватају. Ја не могу да се уздржим а да не њоном још једном да су овакве установе тачно оно што би др Елси Инлис желела да оснује за српски народ, који је на тако дирљив начин породуио њен ентузијазам. Двадесет њеи хиљада фунти, ја чак и половина или четвртина те суме, могла би бити основа већ данас за трајне и далекосежне резултате у Срдији, који се теешко могу и довољно проценити. А таква прилика, ако се пројустии данас, пројустииена је заувек!

Остајем итд...
Др К. С. Макфејл

Припремио:
прим. др Жарко Вуковић

* Рукопис је достављен Уредништву 4. 10. 2006. године.

СЕЋАЊЕ НА ДОКТОРА БОРИВОЈА ЛАЛОВИЋА

Доктора Лаловића сам упознао јуна 1941. године, када сам као медицинар шестог семестра ступио на рад као волонтер на Ортопедско одељење Опште државне болнице (ОДБ) у Београду. Др Лаловић је временом у службу примио неколико медикана, које је брзо укључио на рад на Одељењу и у операционој сали, поверивши им различите послове. На Одељењу су надгледали болеснике, а у сали учествовали у хируршким интервенцијама као асистенти хирурга. Поједини медицини су вршили снимања користећи мали покретни рендген-апарат и израђивали рендгенске снимке.

Немци су окупирали зграду Хируршке клинике, па је неколико хирурга нашло уточиште на Ортопедском одељењу. На Одељењу су обављали послове из области опште хирургије и ортопедије. Др Лаловић се истакао као изврстан хирург, посебно хирург ортопед. Др Лаловић и остали хирурзи вршили су операције на Одељењу и у приватним санаторијумима, уз сарадњу медикана који су асистирали као други и први асистенти и давали наркозу.

На Одељењу др Лаловић није правио разлику међу болесницима. Помагао је омладинцима из Казнено-поправног дома у Смедеревској Паланци. Неколико њих је на дуже време нашло уточиште на Ортопедском одељењу, што није било условљено медицинским разлозима, већ жељом да се спасу млади људи. На Одељењу се скоро две године крио уметник и књижевник Љубиша Јоцић, експонирани левичар, близак познатим комунистима, искључиво ради спасавања од прогона и евентуалног хапшења.

После пензионисања управника ОДБ др Драгутина Бућића, неколико месеци др Лаловић је вршио дужност управника болнице. У том периоду могло се сазнати да је међу комунистима илегалцима постојало извесно незадовољство његовим управљањем. На Ортопедском одељењу је радио и болничар Миливоје Станисављевић, припадник илегалне групе комуниста, један од стубова медицинског особља, који није имао никаквих сметњи у раду до одласка у партизане 1944. године.

У првој половини 1944. године запажало се састајање омладинаца комуниста који су се крили на Одељењу под видом болесника са друговима из других одељења ОДБ, које није ометано.

После савезничког бомбардовања Београда априла 1944. године др Лаловић је Одељење преселио у школску зграду на Торлаку, где је прешао са већином особља. На Одељењу у згради ОДБ остављено је пуно рањеника с једним лекаром, једним медици-

наром на даноноћном раду и неколико болничара на даноноћном раду. Скоро свакодневно долазио је неко од лекара и медикана да помогне у раду. У селу Кумодражу, на Торлаку, где се одвијала главна активност Ортопедског одељења, осећао се велики утицај припадника Драже Михаиловића.

Избегавши мобилисање у Добровољачки корпус, укључио сам се у екипу за епидемиологију Хигијенског завода и септембра 1944. године одређен сам на рад у Рипњу, који је био у потпуној власти покрета Драже Михаиловића. Ту сам сретао др Лаловића у униформи потпуковника као начелника санитета групе корпуса. Понашао се пријатељски и, упркос потреби санитетске службе којом је руководио, нити ме је мобилисао, нити позивао да му се прикључим. Крајем септембра, после ноћног упада једне партизанске групе у Рипањ, др Лаловић је одржао говор на збору мештана, а припадници Драже Михаиловића су извршили одмазду над неким житељима Рипња.

Почетком октобра 1944. године у Рипањ се слегла маса војника Драже Михаиловића у повлачењу, а уз њих и функционери Недићеве власти са групом немачких официра. Тих дана, непосредно пред почетак борби за ослобођење Београда, вратио сам се кући и сазнао да је др Лаловић напустио Рипањ и вратио се у Београд.

За време борби за ослобођење Београда др Лаловић је интензивно радио на Ортопедском одељењу на збрињавању рањеника. Према непровереним гласинама, по повратку у Београд јавио се санитету НОВЈ. Касније сам сазнао од особа с којима је обављао операције да га је још у току борби за ослобођење један човек у униформи НОВЈ одвео и отада му се губи сваки траг.

Радећи на Ортопедском одељењу, медицини су стекли знање и искуство које им је користило у збрињавању болесника касније приликом борби и пробоја Сремског фронта. Петорица медикана који су радили на Ортопедском одељењу истакли су се касније у свом раду. Двојица хирурга постали су професори хирургије на Универзитетима у Београду и Скопљу, а трећи је стекао светско име у струци. Двојица су постали професори интерне медицине и неурологије на Медицинском факултету у Београду.

Др Рајко Ж. РУВИДИЋ
Незваног јунака 36, 11040 Београд
Тел.: 011 2661 979

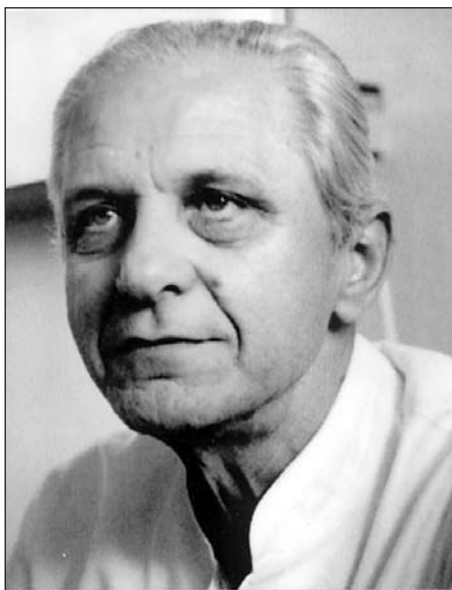
ПРОФ. ДР СТАНКО ЛЕДИЋ (1921–2006)

У Београду је 17. октобра 2006. године преминуо проф. др Станко Ледић, радиолог. Болест с којом се свакодневно сретао у свом вишедеценијском раду, о којој је много знао и против које се борио спасавајући животе других људи у њему је тињала и касно се испојила. Храбро је подносио своје последње дане и смирено чекао крај, окружен љубављу и пажњом својих синова, снаха и унука.

Рођен је у Мостару 1921. године, где је завршио основно образовање и гимназију, а затим Медицински факултет у Загребу. Као трупни лекар, прво је радио у Тетову (1945–1947), затим Титовом Велесу (1947–1950) и Приштини (1950–1953), после чега му је одобрена специјализација из радиологије на Војномедицинској академији (ВМА) у Београду. Истичући се марљивошћу и радом, као и преданошћу за научноистраживачки рад, остаје као специјалиста радиолог у ВМА до пензионисања 1987. године са чином санитетског пуковника. У Институту за радиологију ВМА био је начелник Одељења радиолошке дијагностике. У звање доцента изабран је 1967, за ванредног професора 1972, а за редовног професора 1977. године.

Суверено је владао свим областима радиолошке дијагностике, а посебно у домену неурорадиологије са граничним дисциплинама: неуроотологији, неуроофталмологији и неуроендокринологији. Био је први неурорадиолог на тадашњем југословенском простору, а под његовим менторством оспособљен је највећи број неурорадиолога. На ВМА је именован за истакнутог стручњака у тој области, с посебном новчаном наградом. Био је члан Комисије за полагање испита за санитетског мајора, а као наставник члан Комисије, потом заменик председника Комисије за полагање специјалистичког испита из радиологије. Дуго година је био члан Уређивачког одбора часописа „Војносанитетски преглед”, Комисије за лекове ВМА и Савезне комисије за лекове.

Поред наставне делатности на ВМА, проф. др Ледић је предавао студентима треће и четврте године на Медицинском факултету Универзитета у Београду док се ова настава одржавала на ВМА од 1955. до 1958. године. Био је један од оснивача Одсека за радиолошке техничаре Више медицинске школе у Београду и професор за предмет ургентна радиологија више од 10 година.



Научноистраживачка делатност је била сталан пратилац његовог стручног рада. Увео је нове методе за постављање дијагнозе у радиологији, посебно у неурорадиологији, оплемењујући је иновацијама; обављао је клиничка испитивања готово свих радиолошких контрастних средстава, увео рационализацију у радиодијагностици, испитивао генетске и соматске ефекте код болесника и професионалног особља после рендгендијагностичких поступака, поставио темеље организације радиолошке службе и материјалних средстава у ратним условима. Својенаучноистраживачкеуспехе није популаризовао, нити материјализовао, јер је скромност била његова наглашена врлина.

Објавио је 145 радова у домаћим и страним часописима. Одржао је многа предавања у стручним удружењима радиолога и удружењима других специјалности по позиву, излагао реферате на многим симпозијумима и конгресима у земљи и иностранству и на стручним састанцима виших радиолошких техничара. Био је члан Научног одбора и председавајући VI европском конгресу радиолога у Бечу. Био је активан члан Српског лекарског друштва и председник Радиолошке секције у два мандата, председник Удружења радиолога Југославије и организатор XI конгреса радиолога у Београду 1984. године. Такође је био члан Извршног одбора Европског радиолошког друштва и члан Европског неурорадиолошког друштва. За активан и дугогодишњи рад у Српском лекарском друштву добио је 1971. године Диплому СЛД, а 1984. Повељу СЛД. Исте године примио је Захвалницу Удружења радиолога Југославије за плононосан и пожртвован рад, као и Диплому доживотног почасног члана тог удружења. Плакету Института за радиологију и онкологију у Сарајеву добио је 1988, а за функционалну делатност у Санитетској служби одликован је Орденом рада са златним венцем.

Проф. др Станко Ледић је био интелектуалац великих размера, свестрано образован, посвећен освајању знања и научне истине, инвентиван, систематичан, истрајан и пун радне енергије. Широких погледа и толеранције, али строг према себи и другима, био је уважаван и поштован у свим стручним и научним срединама. Никада у сукобу, увек толерантан, са неистомисљеницима је излазио на крај увек снагом аргумената и никада ништа није импровизовао.

И после пензионисања његова интересовања за струку и науку нису престајала: радом у Секцији, иступањима на стручним састанцима и конгресима радиолога, као рецензент и аутор објављених радова. Увек спреман да саслуша и помогне, стрпљив и ненаметљив, пленио је својом стручношћу и знањем. Научник, професор и педагог за пример, човек богате културе, племенит и надасве скроман, представљао је узор и светло име српске радиологије. Нама, који смо га поштовали, ценили и волели, остаје трај-

на успомена на изванредног радиолога, хуманисту, учитеља и часног човека, јер је много доброг и племенитог учинио за болесног и оштећеног, своје студенте, специјализанте, колеге и пријатеље. Уз искрено и дубоко поштовање, нека му је вечна слава и велико хвала!

Проф. др Бранислав ГОЛДНЕР

* Рукопис је достављен Уредништву 16. 11. 2006. године.

Захваљујем рецензентима на вредном труду и раду јер је њихово залагање допринело бољем квалитету радова који се објављују у часопису, имајући у виду значај квалитетне и добронамерне рецензије рада, како за часопис, тако и за саме ауторе, са жељом да се успешна сарадња настави и убудуће. У име чланова Уређивачког одбора, лектора, секретара Уредништва и у своје име срдчан поздрав и срећна вам нова 2007. година.

1. Аврамов Светолик
2. Аврамовић Марина
3. Анђелковић Анђелка
4. Анђелковић Зоран
5. Апостоловић Мирјана
6. Апостолски Слободан
7. Башчаревић Зоран
8. Беговић Драгана
9. Белеслин Бранко
10. Бељић Теодора
11. Берисавац Ива
12. Богдановић Радован
13. Божиновић Љубица
14. Божиновић-Прекајски Нивеска
15. Божић Милена
16. Бошковић Владимир
17. Бошњак-Петровић Весна
18. Букелић Јован
19. Булајић Мирко
20. Булатовић Слађана
21. Бутковић Иван
22. Васиљевић-Покрајчић Зорана
23. Велимировић Душан
24. Весел Јосиф
25. Вукашиновић Зоран
26. Вукчевић Владан
27. Вулетић Биљана
28. Вуловић Марко
29. Вучетић Чедомир
30. Вучинић-Михајловић Виолета
31. Вучковић Вера
32. Вучковић Чедо
33. Гајић Михајло
34. Гановић Ратомир
35. Гбурчик Верица
36. Голднер Бранислав
37. Градинац Сениша
38. Грбовић Лепосава
39. Давидовић Лазар
40. Дамјанов Немања
41. Дамјановић Светозар
42. Данкуц Драган
43. Делић Драган
44. Димитријевић Брана
45. Димитријевић Никола
46. Димковић Нада
47. Дрезгић Милка
48. Дуњић Душан
49. Ђорђевић Предраг
50. Ђорђевић Слободан
51. Ђукановић Љубица
52. Ђукић Милан
53. Елезовић Иво
54. Жерјав Соња
55. Живић Саша
56. Животић-Вановић Мирјана
57. Жижић-Борјановић Славица
58. Замаклар Мирослава
59. Здравковић Драган
60. Зечевић Радош
61. Игић Рајко
62. Игњачев Милош
63. Илић Настас
64. Илић Тихомир
65. Илле Тања
66. Јаношевић Љиљана
67. Јашовић-Гашић Мирослава
68. Јеротић Владета
69. Јешић Рада
70. Јовановић Александар
71. Јовановић Дијана
72. Јовановић Ида
73. Јовановић Крста
74. Јовановић Тања
75. Јовић Небојша
76. Јорга Јагода
77. Кажич Томислав
78. Калезић Василије
79. Кастратовић Живорад
80. Кнежевић Александар
81. Косановић Раде
82. Костић Владимир
83. Костић Нада
84. Крањчић-Зећ Иванка
85. Кривокапић Зоран
86. Лазић Миодраг
87. Лазовић-Радоњић Гордана
88. Лалевић Предраг
89. Лалић Небојша
90. Ластич Софија
91. Латковић Зоран
92. Лепшановић Лазар
93. Лешич Александар
94. Лопичић Зорка
95. Љубић Александар
96. Маглајлић Свјетлана
97. Максић Ђоко
98. Марисављевић Драгомир
99. Марковић Славица
100. Мармут Зоран
101. Мартиновић Жарко
102. Миковић Жељко
103. Милашиновић Горан
104. Миленковић Бранислава

105. Милинић Никола
106. Миловановић Срђан
107. Митић-Миликић Марија
108. Митровић Веселин
109. Нагорни-Обрадовић Људмила
110. Недељковић-Баралић Јасмина
111. Николић Слободан
112. Николић Тања
113. Ножић Дарко
114. Обрадовић Мирољуб
115. Павићевић Мирјана
116. Павловић Будимир
117. Павловић Драган
118. Павловић Милорад
119. Пејин Душан
120. Пекић Сандра
121. Первулов Мирослава
122. Перић Момчило
123. Перишић Војислав
124. Перишић-Савић Мирјана
125. Перуничкић Јован
126. Петровић Предраг
127. Петровић Радмила
128. Петковић Стеван
129. Петронић Ивана
130. Пецо-Антић Амира
131. Пљеша Стева
132. Поповић Вера
133. Поповић Зоран
134. Поповић Срђан
135. Потић Јагода
136. Простран Милица
137. Путниковић Биљана
138. Радак Ђорђе
139. Радишић Јаков
140. Радловић Недељко
141. Радмановић Слободан
142. Радовановић Драган
143. Радуловић Синиша
144. Радуновић Небојша
145. Рамадани Ружди
146. Ребић Предраг
147. Рогановић Зоран
148. Рунић Слободан
149. Савин Марина
150. Симеуновић Славко
151. Симић Драган
152. Синђелић Радомир
153. Скендер-Газибара Милица
154. Славик Еуген
155. Славковић Слободан
156. Срдић Светозар
157. Срећковић Миодраг
158. Стамболивић Вук
159. Станимировић Бранко
160. Станић Војкан
161. Станковић Александар
162. Станковић Ивана
163. Станковић Милан
164. Станојевић Душан
165. Стевовић Драгослав
166. Стефановић Бранислав
167. Стојановић Јован
168. Стојановић Радан
169. Стокић Едита
170. Татић Вујадин
171. Теодосијевић Милош
172. Терзић Милан
173. Трбојевић Божо
174. Тукић Љиљана
175. Ђурчић Војислав
176. Цветковић Добросав
177. Цветковић-Дожић Дубравка
178. Чобељић Горан
179. Чоловић Милица
180. Чоловић Радоје
181. Чутура Неђо
182. Шпирић Жељко

*Прим. др Мирјана Лайчевић,
главни и одговорни уредник „Српског архива”*

SERBIAN ARCHIVES OF MEDICINE

JOURNAL OF THE SERBIAN MEDICAL SOCIETY

YEAR 134

NOVEMBER–DECEMBER 2006

NUMBER 11-12

CONTENTS

ARTICLES

- Ivan Stefanović, Anka Stanojević-Paović, Vaso Antunović
THE RELATION BETWEEN THE THICKNESS OF
RETROBULBAR PART OF THE OPTIC NERVE, MEASURED BY
ULTRASOUND, AND THE DEGREE OF PROMINENCE
OF THE OPTIC DISC IN STASIS OF THE OPTIC NERVE 481
- Branislav Milovanović, Mirjana Krotin, Dejana Vuković,
Vesna Bisenić, Tijana Mirjanić, Slavica Nikolić
EARLY RISK PREDICTORS OF SUDDEN CARDIAC DEATH
AFTER MYOCARDIAL INFARCTION:
RESULTS OF FOLLOW UP OF 881 PATIENTS 487
- Milan Petrović, Goran Milašinović, Bosiljka Vujisić-Tešić,
Vera Jelić, Žarko Čalović, Mirjana Živković, Miodrag Ostojić
ECHOCARDIOGRAPHIC EVALUATION OF CARDIAC
RESYNCHRONIZATION THERAPY 491
- Aleksandar Četković, Marina Đurović, Nataša Milić
LEPTIN AND INHIBIN B AS PREDICTORS OF
REPRODUCTIVE RECOVERY IN PATIENTS WITH
ANOREXIA NERVOSA DURING WEIGHT GAIN 497
- Branislav S. Gvozdenović, Vladimir Žugić, Mirjana Lapčević,
Mira Vuković, Svetlana Milošević, Slavica Plavšić,
Smiljana Z. Orlović
RELATIONSHIP BETWEEN RESPIRATORY SYMPTOMS AND
SATISFACTION WITH INHALED ASTHMA MEDICATION 502
- Nataša Jovanović, Mirjana Laušević, Biljana Stojimirović
RESIDUAL RENAL FUNCTION AND BLOOD COUNT IN
PATIENTS ON CONTINUOUS AMBULATORY
PERITONEAL DIALYSIS 508
- Milan Đokić, Dejan Dragičević, Jovan Nikolić,
Svetomir Dragičević, Dragana Radivojević
BILATERAL TUMORS OF THE UPPER UROTHELIUM 515
- Milena Zamurović, Pavle Srbinović, Jovana Petrović
ROLE OF HYDROSONOGRAPHY IN PREVENTION AND
SCREENING OF PREMALIGNANT AND MALIGNANT
ENDOMETRIAL DISEASE 520

- Branislav Starčević, Marko Bumbaširević, Aleksandar Lešić,
Vidosava Radonjić, Dragan Mirić
THE RESULTS OF SURGICAL AND NONSURGICAL
TREATMENT OF Mallet FINGER 525
- Slobodan Slavković, Zoran Vukašinović, Nemanja Slavković,
Duško Spasovski
DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CHONDROBLASTOMA:
OUR EXPERIENCE 531
- Emilija Dubljanin-Raspopović, Marko Kadija, Dragana Matanović
EVALUATION OF THE INTENSIVE REHABILITATION
PROTOCOL AFTER ARTHROSCOPICALLY ASSISTED
ANTERIOR CRUCIATE LIGAMENT RECONSTRUCTION 536
- #### CASE REPORTS
- Danilo Radulović
NATURAL HISTORY OF SUPRATENTORIAL LOW-GRADE
ASTROCYTOMA: CASE REPORT 540
- Slobodan Savić, Branislava Savić, Vesna Škodrić
UNDIAGNOSED TUBERCULOSIS AS CLINICAL,
EPIDEMIOLOGICAL AND MEDICOLEGAL PROBLEM:
REPORT OF TWO CASES 545
- Radoje Čolović, Nikica Grubor, Marjan Micev, Nataša Čolović,
Vladimir Radak
ISOLATED METASTASIS OF THE GRANULOSA CELL TUMOR
OF THE OVARY IN THE SMALL INTESTINE MESENTERY
19 YEARS AFTER SALPINGO-OOPHORECTOMY 549
- #### REVIEW ARTICLES
- Ljiljana Hastreiter, Dragan Micić
THE TREATMENT OF METABOLIC SYNDROME 557
- Zorana Penezić, Miloš Žarković, Svetlana Vujović, Milka Drezgić
DIAGNOSIS AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF CUSHING'S
SYNDROME 566
- Zoran Vukašinović, Duško Spasovski, Nemanja Slavković,
Slobodan Slavković, Zorica Živković
CHONDROBLASTOMA – CURRENT OPINION 570