



СРПСКИ АРХИВ

ЗА ЦЕЛОКУПНО ЛЕКАРСТВО

ЧАСОПИС СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА ОСНОВАН 1872. ГОДИНЕ

ГОДИШТЕ 135.

МАЈ-ЈУН 2007.

СВЕСКА 5-6

САДРЖАЈ

РАДОВИ

Зоран Перић

УТИЦАЈ ТЕРАПИЈЕ ЛАСЕРОМ МАЛЕ СНАГЕ НА ПРАГ ПРОСТОРНЕ ПЕРЦЕПЦИЈЕ И ЕЛЕКТРОНЕУРОГРАФСКИ НАЛАЗ БОЛЕСНИКА СА ДИЈАБЕТИЧКОМ ПОЛИНЕУРОПАТИЈОМ.....257

Снежана Бабац, Драгослава Ђерић, Зоран Иванковић

СКРИНИНГ ФУНКЦИЈЕ СЛУХА НОВОРОЂЕНЧАДИ 264

Слободан Додић, Мирослав Вукадиновић, Владимир Синобад

РЕНДГЕНКРАНИОМЕТРИЈСКА АНАЛИЗА АНГУЛАРНИХ КРАНИОФАЦИЈАЛНИХ ДИМЕНЗИЈА КОД ОСОБА СА ТЕМПОРОМАНДИБУЛНИМ ДИСФУНКЦИЈАМА.....269

Биљана Пенчић, Милица Деклева, Вера Ђелић, Зорица Рашић

ИНФАРКТ МИОКАРДА И НОЋНА ХИПОКСЕМИЈА 275

Зорица Чапаревић, Нада Костић

ИСПИТИВАЊЕ УТИЦАЈА СТАРОСТИ И НАСТАНКА МЕНОПАУЗЕ НА ЛИПИДНИ СТАТУС, ОКСИДАЦИЈУ LDL ЧЕСТИЦА И С-РЕАКТИВНИ ПРОТЕИН КОД ЗДРАВИХ ЖЕНА.....280

Драган Суботић, Драган Мандарић, Љиљана Андрић, Милан Гајић,

Татјана Еминовић, Никола Атанасијадис, Предраг Целетовић
ХИРУРШКО ЛЕЧЕЊЕ БОЛЕСНИКА С КАРЦИНОМОМ ПЛУЋА И НА-
РУШЕНОМ ДИСАЈНОМ ФУНКЦИЈОМ – ПРЕОПЕРАЦИОНА ПРОЦЕНА,
ОПЕРАЦИОНИ МОРТАЛИТЕТ И МОРБИДИТЕТ.....286

Предраг Гајин, Божина Радевић, Драгослав Ненезић, Ненад Илијевски,

Рада Јешић-Вукићевић, Ђорђе Радак
ДИСТАЛНИ СПЛЕНОРЕНАЛНИ ШАНТ И ПАРЦИЈАЛНА
РЕСЕКЦИЈА СЛЕЗИНЕ.....293

Ивана Бабовић, Снежана Плешинац, Јасна Опалић,

Дарко Плећаш, Александар Љубић
УТИЦАЈ ДИРЕКТНЕ ИНТРАМУСКУЛАРНЕ КОРТИКОСТЕРОИДНЕ
ТЕРАПИЈЕ НА ВЕНСКУ ЦИРКУЛАЦИЈУ КОД ФЕТУСА У ХИПОКСИЈИ.....298

Милош Пајић, Зоран Вукашиновић

ПРИМАРНА АБДУКТОРНА КОНТРАКТУРА КУКА КАО
ДИЈАГНОСТИЧКО-ПРОГНОСТИЧКИ И ТЕРАПИЈСКИ ПРОБЛЕМ
У ПАТОЛОГИЈИ ДЕЧЈЕГ КУКА.....301

Ивана В. Радонић, Александар М. Џамић, Валентина С.

Арсин-Арсенијевић, Слободанка В. Ђукић, Сања М. Митровић
НАЛАЗ IGG АНТИТЕЛА У СЕРУМУ БОЛЕСНИКА СА
СУМЊОМ НА ЦИСТИЧНУ ЕХИНОКОКОЗУ ЈЕТРЕ.....306

Драгана Стаматовић, Нада Бокан-Ердељан

ЕФЕКАТ КОРЕКЦИЈЕ ГРЕШКЕ МЕРЕЊА ВРШНОГ ЕКСПИРИЈУМСКОГ
ПРОТОКА ПИКФОЛУОМЕТРОМ СА РАЈТОВОМ СКАЛОМ НА ПРОЦЕНУ
ТЕЖИНЕ НАПАДА АСТМЕ КОД ДЕЦЕ.....310

Недељко Радловић, Зоран Лековић, Марија Младеновић, Драгана Ристић,

Владимир Радловић, Војислав Лекић, Биљана Вулетић,
Јелена Ђурђевић, Милан Гајић
ЖИЛБЕРОВ СИНДРОМ КОД ДЕЦЕ – НАША ИСКУСТВА.....317

Дејана С. Вуковић, Весна М. Бјеговић-Микановић

ПОВЕЗАНОСТ СОЦИЈАЛНО-ЕКОНОМСКОГ СТАТУСА И
СЕКСУАЛНОГ ПОНАШАЊА АДОЛЕСЦЕНАТА.....321

ПРИКАЗИ БОЛЕСНИКА

Бранислава Миленковић, Јелена Стојишић, Александра Дудварски,

Весна Бошњак-Петровић, Маја Ерцеговац
БЕНИГНИ СОЛИТАРНИ ФИБРОЗНИ ТУМОР ПЛЕУРЕ
И ХИПОГЛИКЕМИЈА.....326

Радоје Чоловић, Маријан Мицев, Владимир Радак, Никица Грубор,

Наташа Чоловић, Стојан Латинчић
СТРОМАЛНИ ТУМОР КОЈИ ПОТИЧЕ ОД АУТОНОМНИХ НЕРАВА
(ПЛЕКСОСАРКОМ) ДУОДЕНУМА.....330

Радмила Кош, Биљана Међо, Слободанка Грковић, Димитрије Николић,

Силвија Сајић, Јелена Илић
КАМПТОМЕЛИЧНА ДИСПАЗИЈА – ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА.....335

Момчило Павловић, Недељко Радловић, Зоран Лековић, Каролина Берењи

ЕРИТРОМИЦИН У ЛЕЧЕЊУ СИНДРОМА ЦИКЛИЧНОГ ПОВРАЋАЊА.....339

Татјана Атанасијевић, Слободан Николић, Весна Поповић

СМРТ ТОКОМ ПОЛИЦИЈСКОГ САСЛУШАЊА: ПРИКАЗ СЛУЧАЈА.....342

Dan Nemeş, Dan Poenaru, Oana Bereteu, Roxana Onofrei,

Elena Amaricaî, Alina Totorean
МОГУЋНОСТИ СЛОЖЕНОГ ЛЕЧЕЊА ЕКТРОМЕЛИЈЕ.....351

ПРЕГЛЕДИ ИЗ ЛИТЕРАТУРЕ

Драгомир Марисављевић

ОРАЛНА АНТИКОАГУЛАНТНА ТЕРАПИЈА: КЛИНИЧКИ АСПЕКТИ.....352

Нада Сувајинић-Вуковић

ЗНАЧАЈ ПРОТЕАЗЕ ФОН ВИЛЕБРАНДОВОГ ФАКТОРА У ЕТИОПАТО-
ГЕНЕЗИ ТРОМБОТИЧКЕ ТРОМБОЦИТОПЕНИЈСКЕ ПУРПУРЕ.....360

Горан Белојевић, Бранко Јаковљевић, Весна Стојанов,

Катарина Пауновић, Јелена Илић
ГРАДСКА БУКА И ИНФАРКТ МИОКАРДА КОД СТАНОВНИШТВА.....367

ЕДУКАТИВНИ ЧЛАНАК

Gerold Stucki, Милош Максимовић, Драгана Давидовић, Јагода Јорга

НОВА МЕЂУНАРОДНА КЛАСИФИКАЦИЈА ФУНКЦИОНИСАЊА,
НЕСПОСОБНОСТИ И ЗДРАВЉА.....371

ИСТОРИЈА МЕДИЦИНЕ

Миле Игњатовић

ОПШТЕ И САНИТЕТСКЕ ОКОЛНОСТИ У СРБИЈИ
ПРЕ ОСНИВАЊА СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА.....376

ПРИКАЗ КЊИГЕ

ФАРМАКОТЕРАПИЈА КАНЦЕРСКОГ БОЛА.....384

IN MEMORIAM

ПРОФ. ДР МИЛОШ А. ЈАНИЋИЈЕВИЋ.....386

ЈУБИЛЕЈ

ОБРАЂАЊЕ ПРЕДСЕДНИКА СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА

ПОВОДОМ 135. ГОДИШЊИЦЕ ОД ОСНИВАЊА СЛД.....388

SERBIAN ARCHIVES OF MEDICINE • JOURNAL OF THE SERBIAN MEDICAL SOCIETY

Штампање Српског архива током 2007. године помогло је Министарство здравља Републике Србије
Београд, Србија

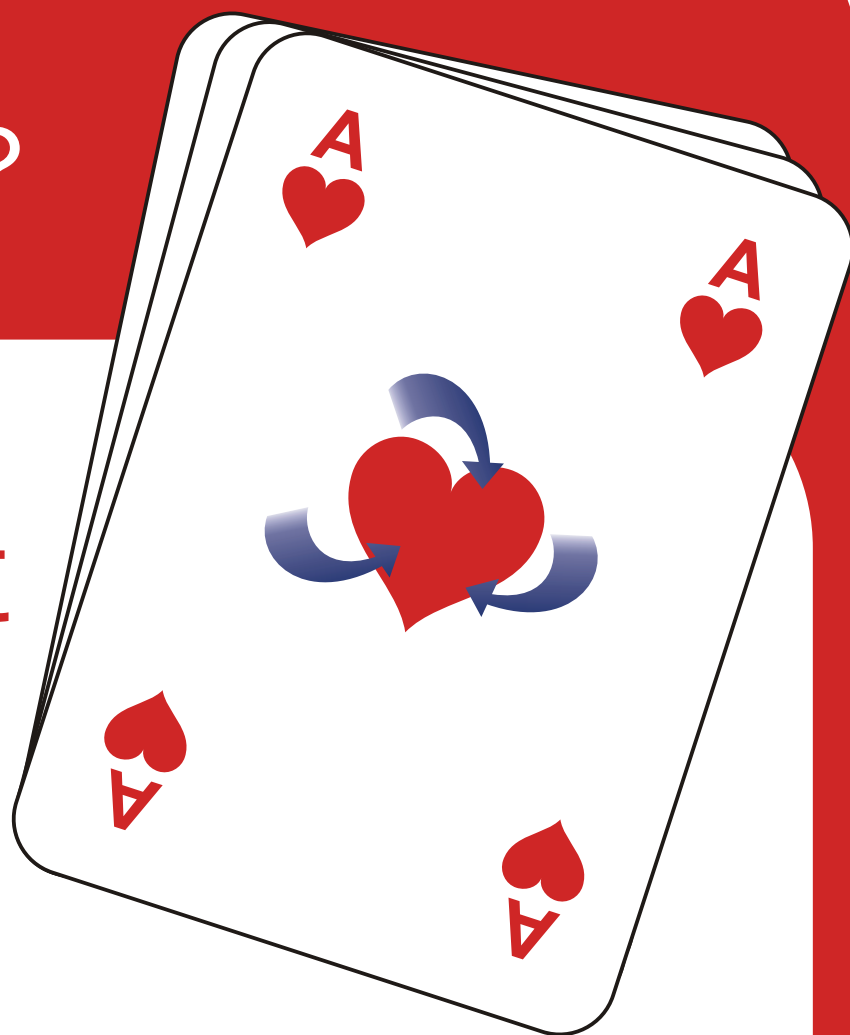
Ostali ste
bez aduta?

Vaš adut

Štiti srce,

štedi želudac !

Cardiopirin®



СРПСКИ АРХИВ

ЗА

ЦЕЛОКУПНО ЛЕКАРСТВО

ИЗДАЈЕ

СРПСКО ЛЕКАРСКО ДРУШТВО
У БЕОГРАДУ.

УРЕЂУЈЕ

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

КЊИГА ПРВА.

У БЕОГРАДУ,
У ДРЖАВНОЈ ШТАМПАРИЈИ
1874.



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

ARCHIVUM SERBICUM

PRO UNIVERSA SCIENTIA ET ARTE

MEDICA RECIPIENDA

editum

A SOCIETATE MEDICORUM SERBICORUM
BELGRADENSI

curante

ejusdem 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
Софија Мићић

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 рецензент предложи измене или допуне, копија рецензије се доставља аутору с молбом да унесе тражене измене у текст рада или да аргументовано образложи своје неслагање с примедбама рецензента. Коначну одлуку о прихватању рада за штампу доноси главни и одговорни уредник.

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

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

ОПШТА УПУТСТВА

Текст рада куцати у програму за обраду текста *Word*, латиницом, са дво-струким проредом, искључиво фонтом *Times New Roman* и величином слова 12 тачака (12 pt). Све маргине подесити на 25 mm, величину стране на формат A4, 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 лењиру и *Toolbars*. После сваког знака интерпункције ставити само један празан карактер. Ако се у тексту користе специјални знаци (симболи), користити фонт *Symbol*.

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

Рукопис рада доставити одштампан једнострано на белој хартији формата А4 у три примерка. Странице нумерисати редом у оквиру доње маргине, почев од насловне стране. Подаци о коришћеној литератури у тексту означавају се арапским бројевима у угластим заградама – нпр. [1, 2], и то оним редоследом којим се појављују у тексту.

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

- наслов рада без скраћеница;
- пуна имена и презимена аутора (без титула) индексирана бројевима;
- званичан назив установе 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 стране навести име и презиме, адресу за контакт, број телефона, факса и *e-mail* адресу једног од аутора ради кореспонденције.

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

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

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

Кратак садржај. Уз оригинални рад, саопштење, приказ болесника, преглед из литературе, рад из историје медицине и рад за праксу, на посебној страници треба приложити кратак садржај рада обима 200-300 речи.

За оригинале радове кратак садржај треба да има следећу структуру: увод, циљ рада, метод рада, резултати, закључак. Сваки од наведених сегмената писати као посебан пасус који почиње болдованом речи Увод, Циљ рада, Метод рада, Резултати, Закључак. Навести најважније резултате (нумеричке вредности) статистичке анализе и ниво значајности.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

За називе лекова користити искључиво генеричка имена. Уређаји (апарати) се означавају трговачким називима, а име и место произвођача треба навести у облику заградама. Уколико се у тексту користе ознаке које су спој слова и бројева, прецизно написати број који се јавља као експонент или као индекс (нпр. ^{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 $12,5 \pm 3,8$, а у табели 12.5 ± 3.8). Кад год је могуће број заокружити на једну децималу.

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

Обим рукописа. Целокупни рукопис рада – који чине насловна страна, кратак садржај, текст рада, списак литературе, сви прилози, односно потписи за њих и легенда (табеле, фотографије, графикони, схеме, цртежи), насловна страна и кратак садржај на енглеском језику – мора износити за оригинални рад, саопштење и преглед из литературе до 5.000 речи, за приказ болесника до 2.000 речи, за рад из историје меди-

чине 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 подносе биомедицинским часописима. Срп Арх Celok Lek 2002; 130(7-8):293-300.*

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

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

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

Чланарина и претплата. Да би рад био објављен у часопису *Српски архив за целокупно 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 речи)

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

Зоран Перић	УТИЦАЈ ТЕРАПИЈЕ ЛАСЕРОМ МАЛЕ СНАГЕ НА ПРАГ ПРОСТОРНЕ ПЕРЦЕПЦИЈЕ И ЕЛЕКТРОНЕУРОГРАФСКИ НАЛАЗ БОЛЕСНИКА СА ДИЈАБЕТИЧКОМ ПОЛИНЕУРОПАТИЈОМ.....	257
Снежана Бабац, Драгослава Ђерић, Зоран Иванковић	СКРИНИНГ ФУНКЦИЈЕ СЛУХА НОВОРОЂЕНЧАДИ	264
Слободан Додић, Мирослав Вукадиновић, Владимир Синобад	РЕНДГЕНКРАНИОМЕТРИЈСКА АНАЛИЗА АНГУЛАРНИХ КРАНИОФАЦИЈАЛНИХ ДИМЕНЗИЈА КОД ОСОБА СА ТЕМПОРОМАНДИБУЛНИМ ДИСФУНКЦИЈАМА.....	269
Биљана Пенчић, Милица Деклева, Вера Ђелић, Зорица Рашић	ИНФАРКТ МИОКАРДА И НОЋНА ХИПОКСЕМИЈА.....	275
Зорица Чапаревић, Нада Костић	ИСПИТИВАЊЕ УТИЦАЈА СТАРОСТИ И НАСТАНКА МЕНОПАУЗЕ НА ЛИПИДНИ СТАТУС, ОКСИДАЦИЈУ <i>LDL</i> ЧЕСТИЦА И С-РЕАКТИВНИ ПРОТЕИН КОД ЗДРАВИХ ЖЕНА.....	280
Драган Суботић, Драган Мандарић, Љиљана Андрић, Милан Гајић, Татјана Еминовић, Никола Атанасијадис, Предраг Целетовић	ХИРУРШКО ЛЕЧЕЊЕ БОЛЕСНИКА С КАРЦИНОМОМ ПЛУЋА И НАРУШЕНОМ ДИСАЈНОМ ФУНКЦИЈОМ – ПРЕОПЕРАЦИОНА ПРОЦЕНА, ОПЕРАЦИОНИ МОРТАЛИТЕТ И МОРБИДИТЕТ.....	286
Предраг Гајин, Божина Радевић, Драгослав Ненезић, Ненад Илијевски, Рада Јешић-Вукићевић, Ђорђе Радак	ДИСТАЛНИ СПЛЕНОРЕНАЛНИ ШАНТ И ПАРЦИЈАЛНА РЕСЕКЦИЈА СЛЕЗИНЕ.....	293
Ивана Бабовић, Снежана Плешинац, Јасна Опалић, Дарко Плећаш, Александар Љубић	УТИЦАЈ ДИРЕКТНЕ ИНТРАМУСКУЛАРНЕ КОРТИКОСТЕРОИДНЕ ТЕРАПИЈЕ НА ВЕНСКУ ЦИРКУЛАЦИЈУ КОД ФЕТУСА У ХИПОКСИЈИ.	298
Милош Пајић, Зоран Вукашиновић	ПРИМАРНА АБДУКТОРНА КОНТРАКТУРА КУКА КАО ДИЈАГНОСТИЧКО-ПРОГНОСТИЧКИ И ТЕРАПИЈСКИ ПРОБЛЕМ У ПАТОЛОГИЈИ ДЕЧЈЕГ КУКА.....	301
Ивана В. Радоњић, Александар М. Џамић, Валентина С. Арсић-Арсенијевић, Слободанка В. Ђукић, Сања М. Митровић	НАЛАЗ IgG АНТИТЕЛА У СЕРУМУ БОЛЕСНИКА СА СУМЊОМ НА ЦИСТИЧНУ ЕХИНОКОКОЗУ ЈЕТРЕ.....	306
Драгана Стаматовић, Нада Бокан-Ердељан	ЕФЕКАТ КОРЕКЦИЈЕ ГРЕШКЕ МЕРЕЊА ВРШНОГ ЕКСПИРИЈУМСКОГ ПРОТОКА ПИКФЛОУМЕТРОМ СА РАЈТОВОМ СКАЛОМ НА ПРОЦЕНУ ТЕЖИНЕ НАПАДА АСТМЕ КОД ДЕЦЕ.....	310
Недељко Радловић, Зоран Лековић, Марија Младеновић, Драгана Ристић, Владимир Радловић, Војислав Лекић,	Биљана Вулетић, Јелена Ђурђевић, Милан Гајић	
ЖИЛБЕРОВ СИНДРОМ КОД ДЕЦЕ – НАША ИСКУСТВА.		317
Дејана С. Вуковић, Весна М. Бјеговић-Микановић	ПОВЕЗАНОСТ СОЦИЈАЛНО-ЕКОНОМСКОГ СТАТУСА И СЕКСУАЛНОГ ПОНАШАЊА АДОЛЕСЦЕНАТА.....	321
ПРИКАЗИ БОЛЕСНИКА		
Бранислава Миленковић, Јелена Стојшић, Александра Дудварски, Весна Бошњак-Петровић, Маја Ерцеговац	БЕНИГНИ СОЛИТАРНИ ФИБРОЗНИ ТУМОР ПЛЕУРЕ И ХИПОГЛИКЕМИЈА.....	326
Радоје Чоловић, Маријан Мицев, Владимир Радак, Никица Грубор, Наташа Чоловић, Стојан Латинчић	СТРОМАЛНИ ТУМОР КОЈИ ПОТИЧЕ ОД АУТОНОМНИХ НЕРАВА (ПЛЕКСОСАРКОМ) ДУОДЕНУМА.....	330
Радмила Кош, Биљана Међо, Слободанка Грковић, Димитрије Николић, Силвија Сајић, Јелена Илић	КАМПТОМЕЛИЧНА ДИСПЛАЗИЈА – ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА.....	335
Момчило Павловић, Недељко Радловић, Зоран Лековић, Каролина Берењи	ЕРИТРОМИЦИН У ЛЕЧЕЊУ СИНДРОМА ЦИКЛИЧНОГ ПОВРАЋАЊА.	339
Татјана Атанасијевић, Слободан Николић, Весна Поповић	СМРТ ТОКОМ ПОЛИЦИЈСКОГ САСЛУШАЊА – ПРИКАЗ СЛУЧАЈА.....	342
<i>Dan Nemeş, Dan Poenaru, Oana Bereteu, Roxana Onofrei, Elena Amaricaî, Alina Totorean</i>	МОГУЋНОСТИ СЛОЖЕНОГ ЛЕЧЕЊА ЕКТРОМЕЛИЈЕ.	351
ПРЕГЛЕДИ ИЗ ЛИТЕРАТУРЕ		
Драгомир Марисављевић	ОРАЛНА АНТИКОАГУЛАНТНА ТЕРАПИЈА: КЛИНИЧКИ АСПЕКТИ.	352
Нада Сувајић-Вуковић	ЗНАЧАЈ ПРОТЕАЗЕ ФОН ВИЛЕБРАНДОВОГ ФАКТОРА У ЕТИОПАТОГЕНЕЗИ ТРОМБОТИЧКЕ ТРОМБОЦИТОПЕНИЈСКЕ ПУРПУРЕ.	360
Горан Белојевић, Бранко Јаковљевић, Весна Стојанов, Катарина Пауновић, Јелена Илић	ГРАДСКА БУКА И ИНФАРКТ МИОКАРДА КОД СТАНОВНИШТВА.	367
ЕДУКАТИВНИ ЧЛАНАК		
<i>Gerold Stucki</i> , Милош Максимовић, Драгана Давидовић, Јагода Јорга	НОВА МЕЂУНАРОДНА КЛАСИФИКАЦИЈА ФУНКЦИОНИСАЊА, НЕСПОСОБНОСТИ И ЗДРАВЉА.	371
ИСТОРИЈА МЕДИЦИНЕ		
Миле Игњатовић	ОПШТЕ И САНИТЕТСКЕ ОКОЛНОСТИ У СРБИЈИ ПРЕ ОСНИВАЊА СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА.....	376
ПРИКАЗ КЊИГЕ		
ФАРМАКОТЕРАПИЈА КАНЦЕРСКОГ БОЛА.....		384
IN MEMORIAM		
ПРОФ. ДР МИЛОШ А. ЈАНИЋИЈЕВИЋ.		386
ЈУБИЛЕЈ		
ОБРАЂАЊЕ ПРЕДСЕДНИКА СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА ПОВОДОМ 135. ГОДИШЊИЦЕ ОД ОСНИВАЊА СЛД.....		388

CONTENTS

ARTICLES

Zoran Perić

- INFLUENCE OF LOW-INTENSITY LASER THERAPY ON SPATIAL PERCEPTION THRESHOLD AND
ELECTRONEUROGRAPHIC FINDING IN PATIENTS WITH DIABETIC POLYNEUROPATHY. 263

Snežana Babac, Dragoslava Đerić, Zoran Ivanković

- NEWBORN HEARING SCREENING..... 268

Slobodan Dodić, Miroslav Vukadinović, Vladimir Sinobad

- ROENTGENCRANIOMETRIC ANALYSIS OF THE ANGULAR CRANIOFACIAL DIMENSIONS IN
SUBJECTS WITH TEMPOROMANDIBULAR DISORDERS. 274

Biljana Penčić, Milica Dekleva, Vera Čelić, Zorica Rašić

- MYOCARDIAL INFARCTION AND NOCTURNAL HYPOXAEMIA. 279

Zorica Čaparević, Nada Kostić

- THE INFLUENCE OF AGE AND THE BEGINNING OF MENOPAUSE ON THE LIPID STATUS,
LDL OXIDATION, AND CRP IN HEALTHY WOMEN. 285

Dragan Subotić, Dragan Mandarić, Ljiljana Andrić, Milan Gajić, Tatjana Eminović, Nikola Atanasijadis, Predrag Dželetović

- SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH LUNG CANCER AND LIMITED LUNG FUNCTION – PREOPERATIVE
ASSESSMENT, OPERATIVE MORTALITY AND MORBIDITY. 292

Predrag Gajin, Božina Radević, Dragoslav Nenezić, Nenad Ilijevski, Rada Ješić-Vukićević, Đorđe Radak

- DISTAL SPLENORENAL SHUNT WITH PARTIAL SPLEEN RESECTION. 297

Ivana Babović, Snežana Plešinac, Jasna Opalić, Darko Plečaš, Aleksandar Ljubić

- THE INFLUENCE OF DIRECT INTRAMUSCULAR CORTICOSTEROID THERAPY ON PARAMETERS OF
VENOUS CIRCULATION IN HYPOXAEMIC FOETUSES. 300

Miloš Pajić, Zoran Vukašinović

- PRIMARY ABDUCTOR HIP CONTRACTURE AS DIAGNOSTIC, PROGNOSTIC AND THERAPEUTIC PROBLEM IN
CHILD HIP PATHOLOGY 305

Ivana V. Radonjić, Aleksandar M. Džamić, Valentina S. Arsić-Arsenijević, Slobodanka V. Đukić, Sanja M. Mitrović

- IgG SERUM ANTIBODY RESPONSES IN SUSPECTED LIVER CYSTIC ECHINOCOCCOSIS PATIENTS. 309

Dragana Stamatović, Nada Bokan-Erdeljan

- EFFECTS OF NONLINEAR ERROR CORRECTION OF MEASUREMENTS OBTAINED BY PEAK FLOWMETER
USING THE WRIGHT SCALE TO ASSESS ASTHMA ATTACK SEVERITY IN CHILDREN. 316

Nedeljko Radlović, Zoran Leković, Marija Mladenović, Dragana Ristić, Vladimir Radlović, Vojislav Lekić,

Biljana Vuletić, Jelena Đurđević, Milan Gajić

- GILBERT'S SYNDROME IN CHILDREN – OUR EXPERIENCE. 320

Dejana Vuković, Vesna Bjegović

- ASSOCIATION BETWEEN SOCIO-ECONOMIC STATUS AND SEXUAL BEHAVIOUR OF ADOLESCENTS 325

CASE REPORTS

Branislava Milenković, Jelena Stojić, Aleksandra Dudvarski, Vesna Bošnjak-Petrović, Maja Ercegovic

- BENIGN SOLITARY FIBROUS PLEURAL TUMOUR AND HYPOGLYCAEMIA. 329

Radoje Čolović, Marijan Micev, Vladimir Radak, Nikica Grubor, Nataša Čolović, Stojan Latinčić

- STROMAL TUMOUR OF DUODENAL AUTONOMOUS NERVES (PLEXOSARCOMA). 334

Radmila Koš, Biljana Medo, Slobodanka Grković, Dimitrije Nikolić, Silvija Sajić, Jelena Ilić

- CAMPTOMELIC DYSPLASIA – A CASE REPORT. 338

Momčilo Pavlović, Nedeljko Radlović, Zoran Leković, Karolina Berenji

- ERYTHROMYCIN IN THERAPY OF CYCLIC VOMITING SYNDROME..... 341

Tatjana Atanasijević, Slobodan Nikolić, Vesna Popović

- DEATH DURING POLICE INTERROGATION – CASE REPORT..... 345

Dan Nemeş, Dan Poenaru, Oana Bereteu, Roxana Onofrei, Elena Amaricai, Alina Totorean

- TREATMENT POSIBILITIES IN ECTROMELIA..... 346

REVIEW ARTICLES

Dragomir Marisavljević

- ORAL ANTICOAGULANT THERAPY: CLINICAL ASPECTS. 359

Nada Suvajdžić-Vuković

- THE ROLE OF VON WILLEBRAND PROTEASE IN AETIOPATHOGENESIS OF THROMBOTIC
THROMBOCYTOPENIC PURPURA. 366

Goran Belojević, Branko Jakovljević, Vesna Stojanov, Katarina Paunović, Jelena Ilić

- URBAN NOISE AND MYOCARDIAL INFARCTION IN THE POPULATION..... 370

EDUCATION ARTICLE

Gerold Stucki, Miloš Maksimović, Dragana Davidović, Jagoda Jorga

- NEW INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF FUNCTIONING, DISABILITY AND HEALTH. 375

HISTORY OF MEDICINE

Mile Ignjatović

- GENERAL AND MEDICAL CIRCUMSTANCES IN SERBIA PRIOR TO THE SERBIAN MEDICAL SOCIETY FOUNDATION. 383

УТИЦАЈ ТЕРАПИЈЕ ЛАСЕРОМ МАЛЕ СНАГЕ НА ПРАГ ПРОСТОРНЕ ПЕРЦЕПЦИЈЕ И ЕЛЕКТРОНЕУРОГРАФСКИ НАЛАЗ БОЛЕСНИКА СА ДИЈАБЕТИЧКОМ ПОЛИНЕУРОПАТИЈОМ

Зоран ПЕРИЋ

Клиника за заштиту менталног здравља, неурологију и психијатрију развојног доба,
Клинички центар, Ниш

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Терапија ласером мале снаге (ТЛМС) код болесника са дијабетичком полинеуропатијом (ДПН) може се применити код израженог хроничног неуропатског бола.

Циљ рада Циљ рада је био да се сагледа утицај ТЛМС на вредности прага просторне перцепције (ППП) и параметара електронеурографског (ЕНГ) налаза, као и њиховог међусобног односа код болесника са болном ДПН.

Метод рада Испитано је 45 болесника (25 мушкараца) са клиничким и ЕНГ знацима болне ДПН, просечне старости од 54,3 године ($54,3 \pm 10,9$ година), који су сврстани у две групе (А и Б). Групу А је чинило 30 болесника са ДПН који су током 12 недеља имали 30 ТЛМС, а групу Б 15 испитаника са ДПН који су у истом периоду лечени само витаминима *per os*. Пре и после лечења су на конвенционалан начин уз коришћење површинских електрода одређиване вредности моторних и сензитивних брзина провођења ($y \text{ m/s}$) *nervus p (n.) eroneus*, *n. tibialis* и *n. medianus*, као и вредности њихових моторних дисталних латенција ($y \text{ ms}$). Вредност PPP (скор 1-8) на кожи дорзалне стране палца стопала испитаника одређивана је пре и после лечења тактилним циркумференцијалним дискриминатором. За статистичку анализу добијених резултата коришћени су Студентов *t*-тест и Пирсонов (Pearson) коефицијент корелације (*r*).

Резултати Забележена је статистички значајна разлика између вредности PPP ($p < 0,01$) пре и после ТЛМС ($5,25 \pm 1,11$ према $4,87 \pm 0,90$), као и између вредности моторних брзина провођења *n. medianus* ($p < 0,05$) пре и после ТЛМС ($47,18 \pm 5,08$ према $49,12 \pm 3,72$). Забележена је и статистички значајна корелација између вредности PPP и моторних дисталних латенција *n. medianus* ($p < 0,01$) и између вредности PPP и сензитивних брзина провођења *n. medianus* ($p < 0,05$), и то само после ТЛМС. Статистичка значајност разлика и корелација између вредности других параметара забележених пре и после лечења није била значајна ($p > 0,05$).

Закључак У овом истраживању је после ТЛМС утврђено значајно смањење вредности PPP и повећање вредности моторних брзина провођења *n. medianus*, што је указало на повољне ефекте овог третмана код особа са болном ДПН. Потребна су даља истраживања овог проблема.

Кључне речи: терапија ласером; мала снага; праг просторне перцепције; електронеурографија; дијабетичка полинеуропатија

УВОД

Терапија ласером мале снаге (ТЛМС) сврстава се у групу физикалних терапија, а примењује се код болесника са дијабетичком полинеуропатијом (ДПН) код којих је изражен неуропатски бол [1, 2] и за стимулацију растања рана код неуропатских улцера стопала [3]. Међутим, недавно изведено контролисано истраживање 50 болесника са болном ДПН код којих је примењена ова врста терапије или симулација није обезбедило довољно доказа на основу којих би се ТЛМС могла препоручити за лечење болова код ДПН, због назначеног плацебо ефекта код свих испитаника [4]. ТЛМС делује путем различитих механизма који нису до краја разјашњени, а који, према наводи-ма у литератури, имају аналгезични, рефлексогени и антиинфламациони ефекат, стимулишу процес репарације и имунолошки одговор, те стабилизују процес пероксидације липида путем реактивације ензима супероксид-дисмутазе и каталазе [5]. У досадашњим истраживањима везаним за сагледавање ефекта ТЛМС код болесника са ДПН, поред електронеурографског (ЕНГ) налаза [4, 6], посматране су и вредности прага вибрационог и сензибилитета за хладно, као и прага бола који је изазван топлотом [4].

Према нама доступним изворима до којих смо дошли коришћењем базе података *Medline*, досад није сагледаван утицај ТЛМС на праг просторне перцепције (ППП), нити је сагледан међусобни однос вредности PPP и параметара ЕНГ налаза код ових болесника. У ранијим истраживањима PPP је одређиван помоћу тактилног циркумференцијалног дискриминатора при откривању неуропатије и процени ризика за развој улцера стопала особа са дијабетесом [7], као и у оцени еректилне дисфункције [8]. Одређивање PPP се убраја у групу тестова за квантитативно испитивање сензибилитета (QST), који представљају потенцијално корисна средства за оцену поремећаја сензибилитета у клиничким и истраживачким студијама, али резултати добијени њиховим коришћењем не би требало да представљају једини критеријум за постављање дијагнозе патолошког стања [9]. У раду неуролога и клиничког неурофизиолога при испитивању болесника са ДПН вероватно је најзначајнија примена QST, пошто се процењује да 50% особа са дијабетесом болује од полинеуропатије [10]. Најтачнија дијагноза дисталне симетричне полинеуропатије поставља се на основу комбинације симптома и знакова неуропатије, уз резултате електродијагностичких испитивања [11].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се сагледа утицај ТЛМС на вредности ППП и параметре ЕНГ налаза, као и на њихов међусобни однос, у условима када се овај третман примењује у дужем временском периоду (три месеца) код болесника са болном ДПН. Досадашња истраживања везана за примену ТЛМС код ових болесника најчешће су се односила на утврђивање њеног аналгезичног дејства, а једна скорашња студија није доказала постојање значајних ни корисних (аналгезичних), нити нежељених ефеката [4].

МЕТОД РАДА

Испитано је 45 болесника (25 мушкараца) са клиничким и ЕНГ знацима болне дијабетичке полинеуропатије (ДПН), просечне старости од 54,3 године ($54,3 \pm 10,9$ година), са просечним трајањем дијабетеса од 12,3 године ($12,3 \pm 8,6$ година). Испитаници су сврстани у две групе (А и Б). Групу А је чинило 30 болесника са ДПН који су током 12 недеља имали 30 ТЛМС, а групу Б 15 болесника са ДПН који су у истом периоду лечени само витаминима *per os* (Drag. Beviplex, 3x1). Из истраживања су искључени болесници који су осим дијабетеса имали и неку другу болест која би на било који начин могла бити повезана са настанком неуропатије. Контраиндикације за примену ТЛМС биле су: доказано малигно обољење, епилепсија, тромбоза пелвисних вена или дубоких вена ногу, трудноћа и преосетљивост на светлост, уз забрану примене ТЛМС у пределу штитасте жлезде [5].

Коришћени ласерски уређај је имао таласну дужину од 904 nm и укупну излазну снагу од 60 mW. Сви третмани ТЛМС су трајали један минут по месту примене (четири тачке паравертебрално у лумбосакралном пределу, три тачке дуж *nervus ischiadicus* и две тачке на дорзуму стопала), а обављени су на Клиници за физикалну медицину и рехабилитацију Клиничког центра у Нишу. Пре и после 12 недеља лечења на конвенционалан начин је, уз коришћење површинске електроде, одређивана вредност моторних и сензитивних брзина провођења (у m/s) *n. peroneus*, *n. tibialis* и *n. medianus*, као и вредност њихових моторних дисталних латенција (у ms). При одређивању моторне брзине провођења *n. peroneus*, *n. tibialis* и *n. medianus* површинске регистрационе електроде су биле постављене изнад мишића *extensor digitorum brevis*, *abductor hallucis* и *abductor pollicis brevis*. Сензитивне брзине провођења *n. peroneus*, *n. tibialis* и *n. medianus* одређиване су антидромном техником на начин како је описано у литератури [12]. Током клиничког и ЕНГ испитивања температура коже стопала и шака је одржавана на 32°C.

За одређивање вредности ППП на кожи дорзалне стране палца стопала испитаника пре и после лечења коришћен је тактилни циркумференцијални дискриминатор (Wyeth-Ayerst International Inc.). Он садржи серију од осам алуминијумских наставка различитог пречника и обима, који износи од 12,5 до 40 mm. Испитаник се прво упознаје са осећајем који настаје при додиру коже испитиваног места са равном

попречном површином референтног наставка (ниво 0) тактилног циркумференцијалног дискриминатора током две секунде, након чега се испитује способност тактилне перцепције и дискриминације попречних површина различитих наставка (означених бројевима од 1 до 7), који имају различите обиме. ППП се одређује као способност перцепције и дискриминације најмање разлике у обиму наставка која може бити сигурно откривена током шест узастопних испитивања. Сматра се да испитаник има највећи ППП (скор 8) када није у стању да одреди разлику између референтног наставка (0) и наставка с највећим обимом и највећом попречном површином (7).

Код свих испитаника одређиван је интензитет неуропатског бола коришћењем скале за нумеричко оцењивање бола од 0 до 10 (0 – без бола; 1-3 – благи бол; 4-6 – умерени бол; 7-10 – изражени бол) [13]. Статистичком анализом добијених резултата истраживања одређиване су вредности аритметичке средине ($\bar{X}$) и стандардне девијације (SD). Статистичка значајност разлика (p) добијених резултата истраживања одређивана је помоћу Студентовог t -теста. Корелација између појединих параметара сагледавана је израчунавањем Пирсоновог (Pearson) коефицијента корелације (r).

РЕЗУЛТАТИ

Средње вредности ППП и параметара ЕНГ налаза пре и после ТЛМС код испитаника групе А

Забележена је статистички значајна разлика ($p < 0,01$) између вредности ППП пре и после ТЛМС ($5,25 \pm 1,11$ према $4,87 \pm 0,90$), као и моторне брзине провођења *n. medianus* ($p < 0,05$) пре и после ТЛМС ($47,18 \pm 5,08$ према $49,12 \pm 3,72$), док између вредности осталих испитаних параметара ЕНГ налаза није забележена значајна разлика ($p > 0,05$) пре и после ТЛМС код болесника са ДПН (Табела 1).

Средње вредности ППП и параметара ЕНГ налаза пре и после примене витамина код испитаника групе Б

Није забележена статистички значајна разлика ($p > 0,05$) између вредности ППП и параметара ЕНГ налаза код болесника са ДПН пре и после примене витамина (Табела 2).

Корелација вредности ППП и параметара ЕНГ налаза пре и после ТЛМС код испитаника групе А

Није забележена статистички значајна корелација ($p > 0,05$) између вредности ППП и параметара ЕНГ налаза пре ТЛМС, док је статистички значајна корелација утврђена између вредности ППП и моторних дисталних латенција *n. medianus* ($p < 0,01$), као и ППП

ТАБЕЛА 1. Средње вредности ($\bar{X} \pm SD$) прага просторне перцепције и параметара електронеурографског налаза (Група А).
TABLE 1. Mean values ($\bar{X} \pm SD$) of spatial perception threshold and electroneurographic parameters (Group A).

Параметар Parameter	Пре терапије ласером мале снаге Before low-intensity laser therapy	После терапије ласером мале снаге After low-intensity laser therapy	p
Праг просторне перцепције Spatial perception threshold	5.25±1.11	4.87±0.90	<0.01
Моторна дистална латенција <i>n. peroneus</i> Motor distal latency of n. peroneus	4.31±0.82 ms	4.30±0.84 ms	NS
Моторна брзина провођења <i>n. peroneus</i> Motor conduction velocity of n. peroneus	40.88±6.91 m/s	41.37±6.24 m/s	NS
Сензитивна брзина провођења <i>n. peroneus</i> Sensory conduction velocity of n. peroneus	36.59±4.39 m/s	37.08±4.58 m/s	NS
Моторна дистална латенција <i>n. tibialis</i> Motor distal latency of n. tibialis	4.73±1.32 ms	4.47±1.02 ms	NS
Моторна брзина провођења <i>n. tibialis</i> Motor conduction velocity of n. tibialis	37.58±5.97 m/s	38±6.58 m/s	NS
Сензитивна брзина провођења <i>n. tibialis</i> Sensory conduction velocity of n. tibialis	35.86±7.16 m/s	37.24±5.56 m/s	NS
Моторна дистална латенција <i>n. medianus</i> Motor distal latency of n. medianus	3.64±0.82 ms	3.73±0.61 ms	NS
Моторна брзина провођења <i>n. medianus</i> Motor conduction velocity of n. medianus	47.18±5.08 m/s	49.12±3.72 m/s	<0.05
Сензитивна брзина провођења <i>n. medianus</i> Sensory conduction velocity of n. medianus	53.08±10.89 m/s	54.57±9.88 m/s	NS

NS – није статистички значајно ($p > 0.05$)

NS – not statistically significant ($p > 0.05$)

ТАБЕЛА 2. Средње вредности ($\bar{X} \pm SD$) прага просторне перцепције и параметара електронеурографског налаза (Група Б).
TABLE 2. Mean values ($\bar{X} \pm SD$) of spatial perception threshold and electroneurographic parameters (Group B).

Параметар Parameter	Пре терапије витаминима Before vitamin therapy	После терапије витаминима After vitamin therapy	p
Праг просторне перцепције Spatial perception threshold	4.40±1.35	4.30±1.34	NS
Моторна дистална латенција <i>n. peroneus</i> Motor distal latency of n. peroneus	5.02±2.11 ms	4.80±1.73 ms	
Моторна брзина провођења <i>n. peroneus</i> Motor conduction velocity of n. peroneus	40.46±6.56 m/s	41.67±6.07 m/s	
Сензитивна брзина провођења <i>n. peroneus</i> Sensory conduction velocity of n. peroneus	39.68±7.38 m/s	38.40±5.38 m/s	
Моторна дистална латенција <i>n. tibialis</i> Motor distal latency of n. tibialis	4.86±1.05 ms	4.95±1.45 ms	
Моторна брзина провођења <i>n. tibialis</i> Motor conduction velocity of n. tibialis	39.25±8.79 m/s	38.45±9.13 m/s	
Сензитивна брзина провођења <i>n. tibialis</i> Sensory conduction velocity of n. tibialis	39.38±11.11 m/s	37.63±7.06 m/s	
Моторна дистална латенција <i>n. medianus</i> Motor distal latency of n. medianus	3.74±0.64 ms	3.60±0.46 ms	
Моторна брзина провођења <i>n. medianus</i> Motor conduction velocity of n. medianus	50.85±8.81 m/s	50.89±7.87 m/s	
Сензитивна брзина провођења <i>n. medianus</i> Sensory conduction velocity of n. medianus	59.32±13.16 m/s	53.77±5.31 m/s	

NS – није статистички значајно ($p > 0.05$)

NS – not statistically significant ($p > 0.05$)

и сензитивних брзина провођења *n. medianus* ($p < 0.05$) после ТЛМС код болесника са ДПН (Табела 3).

Корелација вредности ППП и параметара ЕНГ налаза пре и после примене витамина код испитаника групе Б

Није забележена статистички значајна корелација ($p > 0.05$) између вредности ППП и параметара ЕНГ налаза пре и после примене витамина код болесника са ДПН (Табела 4).

Корелација вредности ППП пре и после ТЛМС (група А), као и пре и после витаминске терапије (група Б) и старости испитаника и трајање дијабетеса код болесника са ДПН

Није утврђена статистички значајна корелација ($p > 0.05$) између вредности ППП пре и после ТЛМС (група А), као и пре и после витаминске терапије (група Б) и старости испитаника и трајања дијабетеса код испитаника са ДПН.

ТАБЕЛА 3. Корелација вредности прага просторне перцепције и параметара електронеурографског налаза пре и после терапије ласером мале снаге (Група А).**TABLE 3.** Correlation between spatial perception threshold and electroneurographic parameter values before and after low-intensity laser therapy (Group A).

Параметар Parameter	Пре терапије ласером мале снаге (r) Before low-intensity laser therapy (r)	p	После терапије ласером мале снаге (r) After low-intensity laser therapy (r)	p
Моторна дистална латенција <i>n. peroneus</i> Motor distal latency of <i>n. peroneus</i>	-0.14	NS	0.12	NS
Моторна брзина провођења <i>n. peroneus</i> Motor conduction velocity of <i>n. peroneus</i>	-0.01		-0.07	NS
Сензитивна брзина провођења <i>n. peroneus</i> Sensory conduction velocity of <i>n. peroneus</i>	0.12		-0.05	NS
Моторна дистална латенција <i>n. tibialis</i> Motor distal latency of <i>n. tibialis</i>	0.11		0.08	NS
Моторна брзина провођења <i>n. tibialis</i> Motor conduction velocity of <i>n. tibialis</i>	-0.11		-0.09	NS
Сензитивна брзина провођења <i>n. tibialis</i> Sensory conduction velocity of <i>n. tibialis</i>	-0.03		-0.16	NS
Моторна дистална латенција <i>n. medianus</i> Motor distal latency of <i>n. medianus</i>	-0.01		0.54	<0.01
Моторна брзина провођења <i>n. medianus</i> Motor conduction velocity of <i>n. medianus</i>	0.04		0.08	NS
Сензитивна брзина провођења <i>n. medianus</i> Sensory conduction velocity of <i>n. medianus</i>	-0.08		-0.50	<0.05

NS – није статистички значајно ($p>0,05$)NS – not statistically significant ($p>0.05$)**ТАБЕЛА 4.** Корелација вредности прага просторне перцепције и параметара електронеурографског налаза пре и после примене витаминске терапије (Група Б).**TABLE 4.** Correlation between spatial perception threshold and electroneurographic parameter values before and after vitamin therapy (Group B).

Параметар Parameter	Пре терапије витаминима (r) Before vitamin therapy (r)	p	После терапије витаминима (r) After vitamin therapy (r)	p
Моторна дистална латенција <i>n. peroneus</i> Motor distal latency of <i>n. peroneus</i>	-0.01	NS	0.09	NS
Моторна брзина провођења <i>n. peroneus</i> Motor conduction velocity of <i>n. peroneus</i>	-0.09		-0.07	
Сензитивна брзина провођења <i>n. peroneus</i> Sensory conduction velocity of <i>n. peroneus</i>	-0.35		-0.36	
Моторна дистална латенција <i>n. tibialis</i> Motor distal latency of <i>n. tibialis</i>	0.01		0.14	
Моторна брзина провођења <i>n. tibialis</i> Motor conduction velocity of <i>n. tibialis</i>	-0.17		-0.07	
Сензитивна брзина провођења <i>n. tibialis</i> Sensory conduction velocity of <i>n. tibialis</i>	-0.35		-0.02	
Моторна дистална латенција <i>n. medianus</i> Motor distal latency of <i>n. medianus</i>	0.21		0.03	
Моторна брзина провођења <i>n. medianus</i> Motor conduction velocity of <i>n. medianus</i>	-0.15		0.09	
Сензитивна брзина провођења <i>n. medianus</i> Sensory conduction velocity of <i>n. medianus</i>	-0.38		0.16	

NS – није статистички значајно ($p>0,05$)NS – not statistically significant ($p>0.05$)

Средње вредности интензитета неуропатског бола код болесника са ДПН пре и после лечења

Забележена је статистички значајна разлика ($p<0,01$) између интензитета бола пре и после ТЛМС код испитаника групе А ($7,3\pm 1,7$ према $4,9\pm 2,2$), што није утврђено код испитаника групе Б ($p>0,05$; $6,7\pm 1,6$ према $5,9\pm 1,8$).

ДИСКУСИЈА

Код испитаника са болном ДПН у групи А забележена је статистички значајна разлика ($p<0,01$) између вредности ППП пре и после ТЛМС, са значајним сма-

њењем вредности ППП после ТЛМС, што није утврђено код испитаника са ДПН групе Б ($p>0,05$) који су током истог периода узимали витаминску терапију. Испитаници групе А су током 12 недеља имали 30 ТЛМС (третман у трајању од једног минута примењен на четири паравертебралне тачке у лумбосакралном пределу, три тачке дуж *n. ischiadicus* и на две тачке на дорзumu стопала). ППП је пре и после ТЛМС одређиван помоћу тактилног циркумференцијалног дискриминатора на нивоу коже дорзалне стране палца стопала. Дакле, значајно смањење ППП после ТЛМС у овом истраживању би теоретски могло да буде условљено побољшаном функцијом лумбосакралних радикса, односно *n. ischiadicus* после третмана могућим локалним дејством ТЛМС на кожу дорзума стопала

(укључујући и кожу дорзалне стране палца стопала), комбинацијом ових ефеката који се код сваког болесника могу јавити у различитој мери и у различитим међусобним односима, или неким другим, за сада још недовољно познатим факторима. Чињеница да се вредности анализираних параметара ЕНГ налаза *n. peroneus* и *n. tibialis* (моторна дистална латенција, моторна и сензитивна брзина провођења) нису значајно промениле ($p > 0,05$) после ТЛМС може указивати на то да побољшање функције *n. ischiadicus*, које није статистички значајно, вероватно нема значајан утицај на забележено смањење ПППП после ТЛМС. Помоћу тактилног циркумференцијалног дискриминатора одређивана је вредност ПППП на нивоу коже дорзалне стране палца стопала, чиме су оцењене просторне одлике тактилног осећаја, које укључују минимално одвајање и број и размештај активираних рецептора. Ово испитивање је слично одређивању прага дискриминације две тачке, који је представљен минималним растојањем између два тактилна стимулуса која се раздвојено перципирају. Одређивање ПППП припада групи тестова за квантитативно испитивање сензибилитета (*QST*) и групи психофизичких тестова. Код *QST* физичку компоненту чини различито степенован стимулус који делује на кожу, а психолошку компоненту ментално препознавање тог стимулуса. Праг је представљен најмањом величином стимулуса (израженом у физичким јединицама) коју испитаник осећа (праг детекције или перцепције) или најмањом разликом у величини препознатог стимулуса (односно перципирана разлика, као у случају одређивања ПППП), као и најмањим стимулусом који изазива дат у величину осећаја. *QST* може обезбедити сензитивне резултате и поуздане податке о неуропатији за епидемиолошке студије и терапеутска испитивања [14]. *QST* даје резултате који су сензитивни за периферне неуропатије, али нису специфични за ова обољења, пошто се патолошки налази могу забележити и код обољења кичмене мождине и кортексних лезија. Поред тога, мотивација и пажња испитаника могу имати утицаја на добијене резултате [15], па би резултати о патологији добијени применом *QST* требало да буду праћени поремећајем бар још једног дефинисаног параметра како би се поставила дијагноза ДПН. За сада нема доказа да ће се, уколико се код особа оболелих од дијабетеса забележе *QST* поремећаји уз изостанак клиничког неуропатског налаза, код њих касније сигурно развити неуропатија. Дакле, још није доказана вредност *QST* налаза у откривању преклиничке неуропатије код дијабетеса [9].

Тактилну перцепцију омогућује функција бар шест различитих типова тактилних рецептора, и то: слободни нервни завршеци, Мајснерови (*Meissner*) корпускули, Меркелови (*Merkel*) дискови, длаке са припадајућим нервним влакном, Руфинијеви (*Ruffini*) завршни органи и Пакинијеви (*Pachini*) корпускули. Од наведених посебно су значајни Мајснерови корпускули и Меркелови дискови, од којих се импулси раздражења преносе на $A\beta$ сензитивна мијелинизирана влакна великог промера ($5-12 \mu$), која их даље спроводе брзином $30-70 \text{ m/s}$ до кичмене мождине. Функција свих ових структура је значајна за прецизну локализацију додира на кожи, перцеп-

цију веома мале градијенте интензитета дражи и брзе измене интензитета сензитивног сигнала. Помоћу *QST* се испитује управо функција сензитивних аксона различитог пречника код неуропатија, а забележени поремећаји указују на патологију једне или више врста сензитивних аксона или на поремећај у спровођењу импулса дуж њих [15]. Испитивањем ПППП може се утврдити дисфункција $A\beta$ сензитивних влакана великог промера [8], па се зато смањење ПППП после ТЛМС може довести у везу и са побољшањем функције овог типа сензитивних влакана. Међутим, у овом истраживању, супротно нашим очекивањима, после ТЛМС није забележена значајна измена вредности моторне и сензитивне брзине провођења *n. peroneus* и *n. tibialis* (с обзиром на то да је ТЛМС примењен и на три тачке дуж *n. ischiadicus*), док је забележено значајно повећање ($p < 0,05$) само вредности моторне брзине провођења *n. medianus* (Табела 1). Дакле, ТЛМС изгледа да није имала директно дејство на побољшање проводљивости третираних периферних нерава, већ је код испитаника са болном ДПН имала индиректан утицај на побољшање функције моторних влакана *n. medianus*. Ово „удаљено” дејство ТЛМС би се можда могло повезати са рефлексогеним ефектима ове терапије који се остварују путем иритације нервних завршетак, ексцитације нервних центара и стимулацијом физиолошких функција [5], али за сада прави механизам настанка описаног феномена није потпуно јасан. У вези с описаним феноменом „удаљеног” дејства ТЛМС, такође смо, супротно очекивањима, утврдили да код болесника са болном ДПН после ТЛМС постоји значајна корелација између вредности ПППП и вредности моторних дисталних латенција *n. medianus* (корелација је позитивна, $p < 0,01$), као и између вредности ПППП и сензитивних брзина провођења *n. medianus* (корелација је негативна, $p < 0,05$). Ова повезаност није забележена у односу на остале испитиване параметре ЕНГ налаза, у односу на све ЕНГ параметре пре ТЛМС, као и код испитаника контролне групе (Табеле 3 и 4). Наведени налази захтевају даља контролисана испитивања и проверу репродуктивности наших резултата.

Резултати наших истраживања су указали на то да код болесника са болном ДПН њихова старост и трајање дијабетеса немају значајан утицај на вредност ПППП. Познато је да се праг свих модалитета сензибилитета повећава са старошћу испитаника, што је утврђено и код ПППП који је одређиван на нивоу прста шаке [8], али је код болесника са ДПН наведено правило модификовано због различите изражености полинеуропатских промена.

Током овог истраживања код испитаника групе А забележено је значајно смањење интензитета неуропатског бола после ТЛМС ($p < 0,01$), што није утврђено код испитаника групе Б. Међутим, у истраживању Зинмана (*Zinman*) и сарадника [4] забележен је назначени плацебо ефекат са смањењем интензитета неуропатског бола за око 20% након што је симулирана примена ТЛМС код свих испитаника у периоду од две недеље. У наредне четири недеље код половице испитаника је примењена ТЛМС, што је условило даље смањење интензитета неуропатског бола за

још 16%. Код друге половине испитаника настављена је симулација ТЛМС и код њих после месец дана није утврђено даље смањење интензитета неуропатског бола. Дакле, у овом истраживању је уочено побољшање стања болесника са ДПН после ТЛМС, али назначени плацебо ефекат код свих испитаника указује на неопходност сагледавања значаја субјективних и осталих фактора који могу утицати на резултате ових испитивања. Због тога, у овом раду нисмо детаљније анализирали степен смањења интензитета бола после ТЛМС и сматрамо да овом проблему треба посветити посебну пажњу у даљим истраживањима.

ЗАКЉУЧАК

Вредност ППП одређеног на кожи дорзалне стране палца стопала значајно се смањује ($p < 0,01$) после примене ТЛМС током 12 недеља на тачке у лумбосакралном пределу, дуж *n. ischiadicus* и на кожи дорзалне стране стопала код болесника са болном ДПН. После примене ТЛМС код болесника са болном ДПН забележено је значајно повећање ($p < 0,05$) вредности моторне брзине провођења *n. medianus*, док значајна измена вредности осталих анализираних параметара ЕНГ налаза није утврђена. Код болесника са болном ДПН после ТЛМС уочена је значајна корелација између вредности ППП одређеног на кожи дорзалне стране палца стопала и вредности моторне дисталне латенције ($p < 0,01$) и сензитивне брзине провођења ($p < 0,05$) *n. medianus*, што није утврђено код испитаника пре примене ТЛМС и испитаника контролне групе. Старост болесника са ДПН и трајање дијабетеса немају значајан утицај ($p > 0,05$) на забележене вредности ППП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Boulton MJA. Management of diabetic peripheral neuropathy. Clin Diabetes 2005; 23(1):9-15.
2. Perić Z, Antić S. Dijabetesna neuropatija. Niš: Medicinski fakultet, IGP Prosveta; 2006.
3. Schindl A, Schindl M, Pernerstorfer-Schon H, et al. Diabetic neuropathic foot ulcer: successful treatment by low-intensity laser therapy. Dermatology 1999; 198(3):314-6.
4. Zinman HL, Ngo M, Ng TE, Nwe TK, Gogov S, Bril V. Low-intensity laser therapy for painful symptoms of diabetic sensorimotor polyneuropathy. A controlled trial. Diabetes Care 2004; 27(4):921-4.
5. Moshkovska T, Mayberry J. It is time to test low level laser therapy in Great Britain. Postgrad Med J 2005; 81:436-41.
6. Lazović M, Antić S, Kocić M, Perić Z. Značaj primene lasera male snage u bolesnika sa dijabetesnom neuropatijom. Acta medica Mediana 1999; 4:29-36.
7. Vileikyte L, Hutchings G, Hollis S, Boulton JA. The tactile circumferential discriminator. A new, simple screening device to identify diabetic patients at risk of foot ulceration. Diabetes Care 1997; 20(4):623-6.
8. Bleustein BC, Arezzo JC, Eckholdt H, Melman A. The neuropathy of erectile dysfunction. Int J Impotence Res 2002; 14:433-9.
9. Shy ME, Frohman EM, So YT, et al. Quantitative sensory testing – Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2003; 60:898-904.
10. Yarnitsky D. Quantitative sensory testing. Muscle Nerve 1997; 20:198-204.
11. England JD, Gronseth GS, Franklin G, et al. Distal symmetric polyneuropathy: A definition for clinical research: Report of the American Academy of Neurology, The American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Neurology 2005; 64:199-207.
12. Perić Z. Klinička elektromioneurografija. Niš: Prosveta; 2003.
13. McCaffery M, Beebe A. Pain: Clinical manual for nursing practice. Baltimore: Mosby Co; 1993.
14. Dyck JB, O'Brien CP. Quantitative sensation testing in epidemiological and therapeutic studies of peripheral neuropathy. Muscle Nerve 1999; 22:659-62.
15. Bhadada SK, Sahay RK, Jyotsana VP, Agrawal JK. Diabetic neuropathy: current concepts. J Ind Acad Clin Med 2001; 2(4):305-18.

INFLUENCE OF LOW-INTENSITY LASER THERAPY ON SPATIAL PERCEPTION THRESHOLD AND ELECTRONEUROGRAPHIC FINDING IN PATIENTS WITH DIABETIC POLYNEUROPATHY

Zoran PERIĆ

Clinic for Mental Health, Neurology and Psychiatry of Developmental Age, Clinical Centre, Niš

Introduction Low-intensity laser therapy (LILT) can be applied in cases when patients with diabetic polyneuropathy (DPN) suffer from chronic severe neuropathic pain.

Objective We wanted to analyse influence of LILT on spatial perception threshold (SPT) and electroneurographic (ENG) parameters in patients with painful DPN.

Method We analysed 45 patients (25 males), average age 54.3 years (54.3 ± 10.9), with clinical and ENG signs of painful DPN. The patients were divided into two groups: A and B. Group A consisted of 30 patients with DPN who had 30 LILT treatments over the period of 12 weeks and group B consisted of 15 patients with DPN who received only vitamin therapy per os within the same period. Prior to and after 12 weeks of treatment, the following ENG parameters were determined using surface electrodes: motor (MCV) and sensory conduction velocities (SCV) values (in m/s) of nervus (n.) peroneus (NP), n. tibialis (NT) and n. medianus (NM) and their motor distal latency (MDL) values (in ms). SPT value (score as number from 1 to 8) was determined with Tactile Circumferential Discriminator on dorsal part of foot's big toe skin. For statistical analysis, we used Student's t-test and Pearson correlation (sig. 2 tailed) study.

Results We registered statistically significant difference between SPT ($p < 0.01$) values prior to (5.25 ± 1.11) and after (4.87 ± 0.90) LILT, as well as NMMCV ($p < 0.05$) values prior to (47.18 ± 5.08) and after (49.12 ± 3.72) LILT. Besides, we registered, only after LILT, statistically significant correlation between SPT and NMDML ($p < 0.01$) values and also between SPT and NMSCV ($p < 0.05$) values. The differences and correlations between other analysed parameters before and after treatments were not significant ($p > 0.05$).

Conclusion In this study we registered significant decrease of SPT and increase of NMMCV after LILT and that indicated a favourable effect of this treatment in analysed patients with painful DPN. In our opinion these results need further investigation.

Key words: laser therapy; low intensity; spatial perception threshold; electroneurography; diabetic polyneuropathy

Zoran PERIĆ
Blagoja Parovića 18/23, 18000 Niš
Tel.: 018 533 943
E-mail: znpc253@ptt.yu

СКРИНИНГ ФУНКЦИЈЕ СЛУХА НОВОРОЂЕНЧАДИ

Снежана БАБАЦ¹, Драгослава ЂЕРИЋ², Зоран ИВАНКОВИЋ¹

¹Клиника за оториноларингологију, Клиничко-болнички центар „Звезда“, Београд;

²Институт за оториноларингологију и максилотофацијалну хирургију, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Урођена сензоринеуронска оштећења слуха јављају се код једног до три новорођенчета на 1.000 новорођенчади. Транзиторне отоакустичке емисије и аутоматски аудитивни евоцирани потенцијали можданог стабла су објективни аудио-лошки методи за скрининг функције слуха новорођенчади који се најчешће примењују.

Циљ рада Циљ нашег истраживања је био да се испита слух новорођенчади са факторима високог ризика за оштећење слуха и без њих, односно утврди поузданост и изводљивост аутоматских технологија – транзиторних отоакустичких емисија и аудитивних евоцираних потенцијала можданог стабла у раном откривању оштећења слуха новорођене деце.

Метод рада Током проспективне студије испитан је слух на оба ува 907 новорођенчади методом транзиторних отоакустичких емисија. Код испитаника код којих је резултат на тесту био негативан примењени су и аутоматски аудитивни евоцирани потенцијали можданог стабла. Коришћен је двофазни протокол за скрининг са две технологије.

Резултати Од 907 новорођенчади „пролаз“ после првог скрининга забележен је код 86,3%, а после другог код 99,3% испитаника. Шест беба (0,7%) је упућено на додатна испитивања функције слуха (отоакустичке емисије, тимпанометрију и аудитивне евоциране потенцијале можданог стабла) јер се скринингом посумњало на оштећење слуха. Испитивање је спроведено до трећег месеца по рођењу ради потврде или искључења сумње на оштећење слуха. Код две бебе је дијагностиковано једнострано сензоринеуронско оштећење слуха. Просечно време извођења тестова било је 21,3±19,4 секунде за транзиторне отоакустичке емисије, односно 135,3±67,9 секунди за аудитивне евоциране потенцијале можданог стабла.

Закључак Транзиторне отоакустичке емисије и аудитивни евоцирани потенцијали можданог стабла су поуздани, неинвазивни, лако и брзо изводљиви методи који се примењују за скрининг функције слуха новорођенчади.

Кључне речи: скрининг функције слуха; новорођенчад; транзиторне отоакустичке емисије; аудитивни евоцирани потенцијали можданог стабла

УВОД

Преваленција тешких конгениталних или перина- тално стечених оштећења слуха је 1-3 на 1.000 живо- рођене деце, што чини ово оштећење честим урође- ним поремећајем [1-3]. Инциденција урођених сензо- ринеуронских оштећења слуха много је већа од ин- циденције свих урођених метаболичких поремећаја (фенилкетонурија 10/100.000, хипотиреоидизам 30/100.000 живорођених) који се рутински открива- ју скринингом узорака крви [1, 4]. Оштећење слуха на оба ува веће од 40 dB онемогућава развој говора и језика, доводи до слабијег менталног и интелектуал- ног развоја и социјалне изолације детета праћене емо- ционалним поремећајима. Национални институт за здравље Сједињених Америчких Држава је 1993. го- дине дефинисао универзални принцип у којем се на- глашава да је неопходно открити губитак слуха до трећег месеца по рођењу, а до шестог употпунити ди- јагностику и почети рехабилитацију. Раним открива- њем оштећења слуха и правовременом рехабилитаци- јом могу се избећи многе последице до којих доводи оштећење слуха. Успех рехабилитације је у директ- ној зависности од времена њеног почетка. За сазрева- ње слушног пута и успостављање неуронских синап- си „сензитивни“ или „критични“ период је у првих 5-12 месеци. Уколико у том раздобљу изостане спо- љашњи звучни стимулус, долази до негативног ути- цаја на развој перцептивног и експресивног говора и језика. Терапијска интервенција код сензорне депри- вације мора се одиграти у време док је нервни систем подложен функционалном ремоделовању, како би се

омогућила највећа могућа мера функције слушања у датим условима.

Рано откривање оштећења слуха код деце омогу- ћено је увођењем скрининга функције слуха новоро- ђенчади. У последњих десетак година широм света су развијени различити програми скрининга новорође- не деце на оштећење слуха, а просечно време откри- вања ових оштећења смањено је са претходних 18-30 месеци на 10 месеци.

Скрининг функције слуха новорођенчади пред- ставља скуп дијагностичких, информативно-едука- тивних, интервенцијских и евалуацијских поступа- ка чији је циљ што раније откривање оштећења слу- ха. У односу на популацију новорођенчади коју обу- хвата, скрининг може бити универзалан или селектив- ван (циљан). Универзални скрининг има за циљ скри- нинг све новорођене деце, док селективни испитује само новорођенчад из јединице за интензивну негу или са факторима високог ризика за настанак оште- ћења слуха (Табела 1) [5].

За извођење скрининга функције слуха могу се применити отоакустичке емисије (OAE) и аутомат- ски аудитивни евоцирани потенцијали можданог ста- бла (AABR). OAE дају увид да ли кохлеа функциони- ше нормално или не, односно дају увид у функцио- нисање целог пресинаптичког аудитивног система; стога аудиторна неуропатија и поремећај у провође- њу акустичког нерва остају неоткривени. Најчешћа оштећења слуха са којима се деца рађају су управо кохлеарна, те је њихова примена оправдана. Предно- сти OAE у односу на AABR су: неосетљивост на елек- тросметње јер се не користе електроде, знатно кра-

ће трајање, боља покривеност фреквентног спектра (500-4000 Hz), могућност примене већ од 28. недеље гестације. Лоше стране OAE у односу на AABR су: осетљивост на кондуктивну наглувост и буку околине и мања сензитивност. Евоцирани потенцијали можданог стабла испитују аудиторну периферију и нервне путеве до можданог стабла, а могу се применити од 35. недеље гестације.

ЦИЉ РАДА

Циљ нашег истраживања је био да се испита слух новорођенчади са факторима високог ризика за оштећење слуха и без њих, односно утврди поузданост и изводљивост аутоматских технологија – транзиторних отоакустичких емисија (TEOAE) и аудитивних евоцираних потенцијала можданог стабла (AABR) у раном откривању оштећења слуха. Такође, желели смо

да дамо допринос увођењу универзалног скрининга новорођенчади на оштећења слуха у нашој средини.

МЕТОД РАДА

Током проспективне студије, која је трајала пет месеци, испитано је 907 новорођенчади на Одељењу неонатологије Клинике за гинекологију и акушерство Клиничко-болничког центра „Звездара” у Београду. Испитаници су сврстани у две групе: прву су чинила 874 новорођенчета без фактора високог ризика за оштећење слуха, а другу 33 новорођенчета код којих су утврђени ови фактори.

За испитивање слуха је коришћен аутоматизовани портатилни уређај *Echo-Screen* (Fischer-Zoth, Немачка). Примењен је двофазни протокол за скрининг са две технологије: TEOAE и AABR (Схема 1). Иницијални скрининг-тест (TEOAE) је рађен почев од пр-

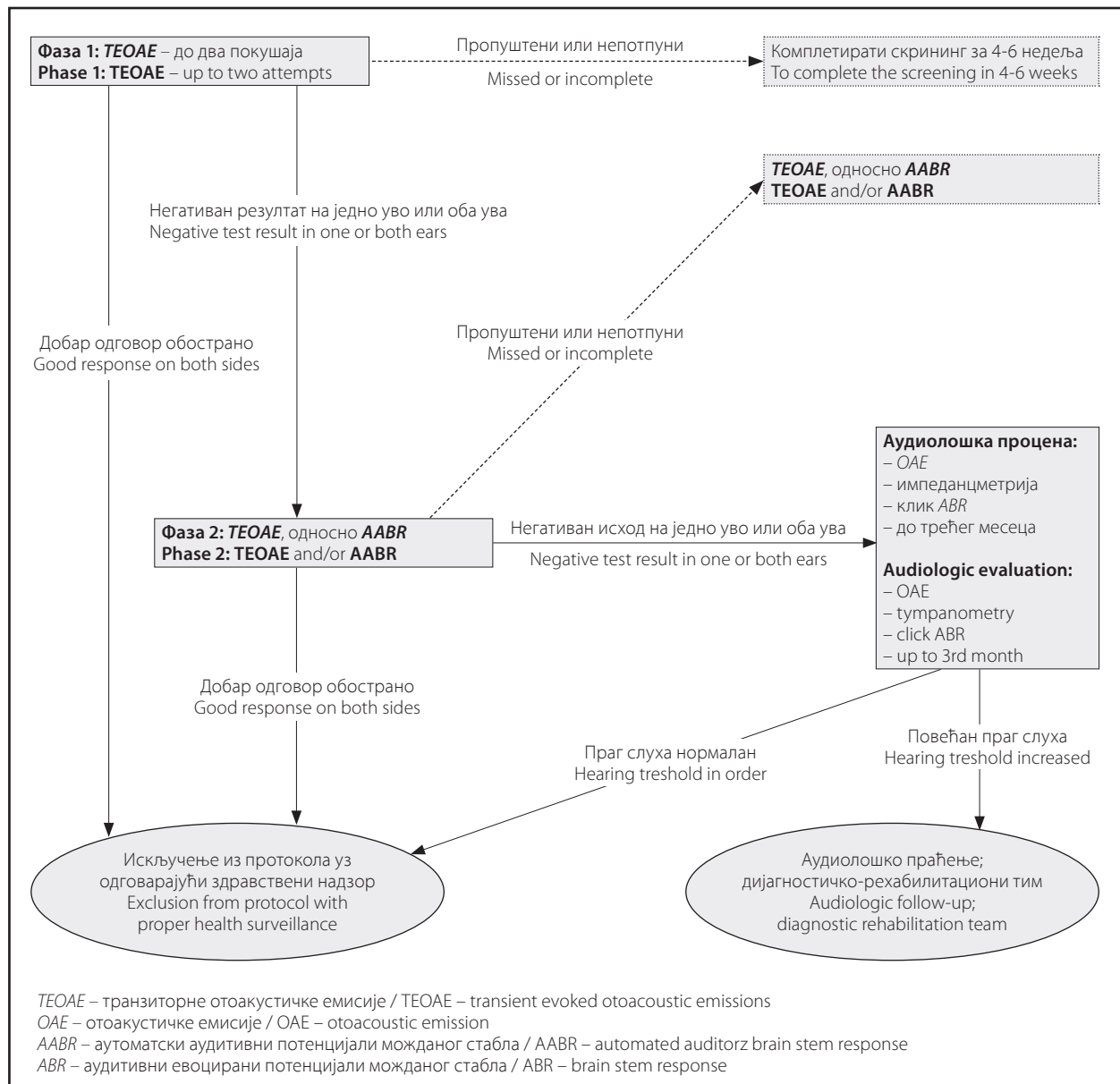


СХЕМА 1. Испитивање функције слуха здравих беба према протоколу Института за испитивање слуха у Нотингему [12].

SCHEME 1. Evaluation of hearing function of healthy babies according to the protocol of the Institute for Hearing Research in Nottingham [12].

вог дана по рођењу, а поновни тест у току прве недеље (*TEOAE*, односно *AABR*). Код испитаника код којих је резултат на другом тесту био негативан, примењена је процена функције слуха (отоакустичке емисије, импеданцметрија, аудитивни евоцирани потенцијали можданог стабла) до трећег месеца.

Анализирани су следећи параметри: резултат на тестовима (*TEOAE* и *AABR*), време трајања испитивања и индикатори квалитета програма скрининга слуха новорођенчади.

Од метода дескриптивне статистике коришћене су мере централне тенденције (аритметичка средина) и мере варијабилитета (стандардна девијација).

За прикупљање података коришћен је упитник са посебним освртом на анамнезу трудноће, порођаја и присуство фактора високог ризика за настанак оштећења слуха.

РЕЗУЛТАТИ

Током пет месеци у породилишту КБЦ „Звездара” рођено је 954 деце. Због виталне угрожености и потребе за сложенијим лечењем, у установе терцијарног нивоа примљено је 37 новорођенчади, који нису укључени у наше испитивање. Од осталих 917 скринингом у болници је обухваћено 907 новорођене деце (97,9%) (Табела 2). Бебе које нису прегледане у току боравка у болници испитиване су током наредне четири недеље. Скринингом је укупно обухваћено 98,9% новорођенчади.

После иницијалног теста (*TEOAE*), из протоколарног праћења је искључено 86,3% беба, а после поновног теста (*TEOAE*, односно *AABR*) 99,3%. Шест беба (0,7%) је упућено на додатна испитивања слуха (Табела 3): два детета због сумње на оштећење слуха на оба ува, а четири због сумње на оштећење слуха једног ува. Пет беба (0,6%) родитељи су довели на заказано испитивање. Код две бебе је после три месеца дијагностиковано сензоринеуронско оштећење слуха на једном ува: код једног испитаника (дете са Дауновим синдромом) забележен је губитак слуха лакшег степена, а код другог губитак слуха средње тешког степена. За једно дете није урађена процена функције слуха јер се родитељи нису одазвали на заказани преглед. Најкраће време потребно за извођење теста *TEOAE* било је $1,5 \pm 12,2$ секунде, најдуже $123,0 \pm 19,8$ секунди, а просечно $21,3 \pm 19,4$ секунде. За извођење *AABR* најкраће утрошено време било је $63,5 \pm 39,4$ секунде, најдуже $345,0 \pm 47,8$ секунди, а просечно $135,3 \pm 67,9$ секунди (Табела 4).

ДИСКУСИЈА

Циљ сваког скрининга је да обухвати што већи број испитаника а да се што мањи број упути на даље испитивање. У нашем раду су испитивана сва новорођенчад, што је у складу са светским трендом чешће примене универзалних скрининг-програма у односу на селективне програме. Подаци из литературе показују да су селективни програми скрининга мање поуздани јер се њиховом применом открива свега 50%

ТАБЕЛА 1. Фактори високог ризика за оштећење слуха [5].
TABLE 1. High-risk indicators associated with hearing loss [5].

1.	Породична анамнеза о наследној сензоринеуронској наглувости од детињства Family history of hereditary childhood sensorineural hearing loss
2.	Унутарматеричне инфекције – TORCH (токсоплазма, рубела, цитомегаловирус, херпес, сифилис) In utero infection – TORCH (toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus, herpes and syphilis)
3.	Конгениталне малформације главе и врата Craniofacial congenital anomalies
4.	Мала тежина на рођењу (мања од 1500 g) Low birth weight (less than 1500 g)
5.	Хипербилирубинемичка која захтева ексангвинотрансфузију Hyperbilirubinaemia requiring exchange transfusion
6.	Бактеријски менингитис новорођенчета Bacterial meningitis of newborn
7.	Апгар скор 0-4 у првом или 0-6 у петом минуту Apgar scores of 0-4 at 1 minute or 0-6 at 5 minutes
8.	Ототоксични лекови Otototoxic medications
9.	Механичка вентилација пет дана и дуже Mechanical ventilation lasting 5 days or longer
10.	Синдроми у оквиру којих могу бити кондуктивна, односно сензоринеуронска оштећења слуха Syndromes known to include a sensorineural and/or conductive hearing loss

ТАБЕЛА 2. Референтне тачке и индикатори квалитета програма скрининга оштећења слуха новорођенчади.

TABLE 2. Reference points and hearing loss screening program quality indicators.

Параметар Parameter	Број испитаника Number of patients	%
Скрининг у болници Screening in hospital	898	97.9
Скрининг у узрасту до месец дана Screening before age of one month	907	98.9
Аудиолошка процена Audiologic evaluation	6	0.7
Надгледање Follow-up	5	83.3

новорођенчади с оштећењима слуха [6, 7]. Деце са оштећењем слуха код којих нису постојали фактори ризика за настанак овог обољења је око 50% [6]. Аутозомно рецесивно наслеђивање гена за глувоћу сматра се главним узроком оштећења слуха уколико других фактора ризика нема. Једна од претпоставки је да мутација гена конексин-26 изазива до 70% наглувости које се аутозомно рецесивно наслеђују [9].

Програм скрининга слуха новорођенчади сматра се успешним ако су код најмање 95,0% новорођенчади испитана оба ува. У нашој студији деце код којих је испитана функција слуха оба ува било је 98,9%. Проценат лажно позитивних и лажно негативних резултата тестова, као и проценат упућивања на аудиолошку и медицинску процену одређују квалитет програма скрининга слуха новорођенчади. Опште је прихваћено да проценат лажно позитивних резултата мора бити мањи од три, а лажно негативних једнак нули [5]. На аудиолошку процену упућује се мање од 4% испитаника [5]. Најчешћи узроци лажно позитивних резултата су присуство верника у спољашњем слушном ходнику, колапс спољашњег слушног ходника и амнионска течност у средњем ува. Сматра се

ТАБЕЛА 3. Учесталост новорођенчади по категоријама присуства фактора ризика за оштећење слуха и исхода скрининга.
TABLE 3. Incidence of newborns according to risk factor category for hearing loss and results of screening.

Резултати скрининга Screening results	Групе новорођенчади Group of newborns		
	Са факторима ризика With risk factor	Без фактора ризика Without risk factor	Укупно Total
Успешни Passed	Апсолутни Absolute	32	869
	Релативни Relative	3.5%	95.8%
Неуспешни (једнострано, односно обострано) Failed (one side or both sides)	Апсолутни Absolute	1	5
	Релативни Relative	0.1%	0.6%
Укупно Total	Апсолутни Absolute	33	874
	Релативни Relative	3.6%	96.4%

ТАБЕЛА 4. Анализа времена утрошеног за извођење тестова транзиторне отоакустичке емисије (TEOAE) и аутоматских аудитивних потенцијала можданог стабла (AABR).

TABLE 4. Analysis of time spent for performing transient evoked otoacoustic emissions (TEOAE) and automated auditory brain stem response (AABR) tests.

Тест Test	Најкраће време (s) Minimum time (s)	Најдуже време (s) Maximum time (s)	Просечно време (s) Average time (s)
TEOAE	Успешан тест Test passed	2.0	110.0
	Неуспешан тест Test failed	43.0	133.0
	Успешан/неуспешан Passed/failed	1.5	123.0
AABR	Успешан тест Test passed	40.0	317.0
	Неуспешан тест Test failed	213.0	360.0
	Успешан/неуспешан Passed/failed	63.5	345.0

да су узроци лажно негативних резултата (бебе које су „прошле” тест а имају оштећење слуха) настанак прогресивног оштећења слуха непознате етиологије, централно оштећење слуха које не може бити откривено ниједним методом скрининга и ретрокохлеарне лезије [9, 10]. Ретрокохлеарне лезије се јављају веома ретко, и то најчешће код новорођенчади на интензивној нези код које је дијагностикован поремећај централног нервног система (интракранијална крвављења, хидроцефалус, хипербилирубинемија, хипоксија).

Скрининг слуха новорођенчади из јединице за интензивну негу и новорођенчади са факторима високог ризика за настанак оштећења слуха изводи се обавезно применом AABR без обзира на исход теста TEOAE, како аудиторна неуропатија не би остала препозната. У нашем истраживању је после иницијалног теста (TEOAE) код 13,7% новорођенчади урађен поновни тест (TEOAE, односно AABR) због лажно позитивних резултата. Само 0,7% новорођенчади је упућено на аудиолошку процену због сумње на оштећење слуха. После испитивања слуха (отоакустичке емисије, тимпанометрија, аудитивни евоцирани потенцијали можданог стабла), лажно позитивни резултати били су 0,4%. Деца са дијагностикованим сензоринеуронским оштећењем слуха једног ува неопходна је редовна контрола функције слуха због могућег настанка прогресивног оштећења слуха или оштећења слу-

ха и на другом ува. Резултати које смо добили током испитивања у складу су са вредностима параметара који потврђују квалитет програма, осим надгледања болесника (83,3%), које треба да буде око 95%. Једно од образложења малог процента надгледања може бити и непостојање јединствене базе података за надзор болесника међу центрима који се баве аудио-лошком дијагностиком. Према избору родитеља, дијагностика се може извршити и у другим здравственим установама, што доводи до губитка могућности за надгледање деце после скрининга.

Скрининг оштећења слуха новорођенчади представља идеалан начин да се омогући правовремено откривање и рана рехабилитација деце с оштећењем слуха. Деца код које је оштећење слуха откривено на време и која су лечена до шестог месеца постижу лингвистичке резултате за перцептивни и експресивни језик у току једне године до пет година скоро идентичне својим вршњацима који добро чују [11]. Уколико се откривање оштећења слуха и интервенција одиграју касније, резултати су знатно лошији.

ЗАКЉУЧАК

Наши резултати показују да је испитивање слуха новорођенчади од изузетног значаја и наш рад представља почетак реализације националног програма скри-

нинга новорођене деце. Резултати скрининга су забележили оштећења слуха код шест новорођенчади (код два на оба уха а на четири на једном уву). Код два је после потпуне аудиолошке дијагностике потврђено једнострано сензоринеуронско оштећење слуха. Просечно време извођења теста *ТЕОАЕ* било је $21,3 \pm 19,4$ секунде, а *ААВР* $135,3 \pm 67,9$ секунди. Тестови *ТЕОАЕ* и *ААВР* су поуздани, неинвазивни, лако и брзо изводљиви методи који се користе за скрининг функције слуха новорођенчади.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mehl AL, Thomson V. The Colorado newborn hearing screening project, 1992-1999: On the threshold of effective population-based universal newborn hearing screening. *Pediatrics* 2002; 109:7-11.
2. Fortnum HM, Summerfield AQ, Marshall DH, Davis AC, Bamford JM. Prevalence of permanent childhood hearing impairment in the United Kingdom and implications for universal neonatal hearing screening: questionnaire based ascertainment studz. *Br Med J* 2001; 323:536-40.
3. Mason JA, Herrmann KR. Universal infant hearing screening by automated auditory brain stem response measurement. *Pediatrics* 1998; 101:221-8.
4. White KR. Early Identification of Hearing Loss-Implementing Universal Newborn Hearing Screening Programs. Utah State University; 1999. p.3.
5. Joint Committee on Infant Hearing. Year 1994 Position Statement. *ASHA* 1994; 36:38-41.
6. Hayes D, Northern JL. *Infants and Hearing*. San Diego: Singular Publishing Group; 1996. p.135-47.
7. Watkin PM. Neonatal otoacoustic emission screening and identification of deafness. *Arch Dis Child* 1996; 74:16-25.
8. Petit C. Genes responsible for human hereditary deafness: symphony of a thousand. *Nat Genet* 1996; 14:385-91.
9. Lutman ME, Davis AC, Fortnum HM, Wood S. Sensitivity of targeted neonatal hearing screening by transient-evoked otoacoustic emissions. *Ear Hear* 1997; 18:256-76.
10. Watkin PM. Outcomes of neonatal screening for hearing loss by otoacoustic emission. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 1996; 75(3):158-68.
11. Yoshinaga-Itano C, Sedey AL, Coulter DK, Mehl AL. Language of early and later-identified children with hearing loss. *Pediatrics* 1998; 102:1161-71.
12. Davis A, Hind S. The newborn hearing screening programme in England. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003; 67(Suppl 1):193-6.

NEWBORN HEARING SCREENING

Snežana BABAC¹, Dragoslava ĐERIĆ², Zoran IVANKOVIĆ¹

¹Department of Otorhinolaryngology, Clinical Centre "Zvezdara", Belgrade;

²Institute of Otorhinolaryngology and Maxillofacial Surgery, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

Introduction Prevalence of sensorineural hearing loss is 1-3 per 1,000 newborns. Transient evoked otoacoustic emission (TEOAE) and automated auditory brain stem responses (AABR) are most frequently used methods in newborn hearing screening programmes.

Objective The aim of this study was to examine hearing function in newborns with and without risk factors for hearing loss. We investigated accuracy and feasibility of two automated technologies: transient otoacoustic emissions (TEOAE) and auditory brain stem response (AABR) in early detection of hearing loss.

Method In prospective study, 907 newborns were tested on both ears with transient evoked otoacoustic emissions (TEOAE). If results were "refer", we performed automated brain stem response (AABR). Two stage screening protocols were used with two screening technologies (TEOAE, AABR).

Results Results showed screening pass of 86.3% of the newborns in the first protocol and 99.3% in the second. Six (0.7%) newborns had positive screening results for hearing loss. They were referred for additional audologic tests (otoacoustic emis-

sions, tympanometry, and auditory brain stem response) to confirm or exclude hearing loss. Audiologic examination was performed up to the third month of life. We confirmed unilateral sensorineural hearing loss in two babies. Average test time per ear was 21.3 ± 19.4 s for TEOAE and 135.3 ± 67.9 s for AABR.

Conclusion TEOAE, AABR tests are confidential, noninvasive and feasible methods and can help to detect hearing impairment.

Key words: neonatal hearing screening; hearing loss; transient-evoked otoacoustic emissions; auditory brain stem response

Snežana BABAC
Klinika za otorinolaringologiju
Kliničko-bolnički centar „Zvezdara“
Preševska (Rifata Burdževića) 31, 11000 Beograd
Tel.: 011 3810 668
E-mail: dr.babac@eunet.yu

РЕНДГЕНКРАНИОМЕТРИЈСКА АНАЛИЗА АНГУЛАРНИХ КРАНИОФАЦИЈАЛНИХ ДИМЕНЗИЈА КОД ОСОБА СА ТЕМПРОМАНДИБУЛНИМ ДИСФУНКЦИЈАМА

Слободан ДОДИЋ¹, Мирослав ВУКАДИНОВИЋ², Владимир СИНОБАД²

¹Клиника за стоматолошку протетику, Стоматолошки факултет, Београд;

²Клиника за максилнофацијалну хирургију, Стоматолошки факултет, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Аномалије у расту и развоју краниофацијалног скелета, посебно вертикалне дисплазије, као што су скелетно отворен загрижај (синдром дугог лица), дубок загрижај (синдром кратког лица) и једнострано отворен загрижај, могу бити праћене и одређеним знацима, односно симптомима темпоромандибулних поремећаја. Сматра се да вертикалне дисплазије праћене бројним оклузивним сметњама мењају активност мишића, доводећи до нефизиолошког оптерећења зглобних структура и њихове ремоделације.

Циљ рада Циљ истраживања је био да се утврди евентуална веза између одређених морфолошких одлика краниофацијалног скелета и знакова и симптома темпоромандибулних поремећаја код младих особа с очуваном природном оклузијом.

Метод рада За потребе истраживања начињено је 30 профилних телерендгенограма главе 30 испитаника са знацима и симптомима темпоромандибулних поремећаја. Вредновањем угла *ANB* (кефалометријска анализа по Штајнеру) из ове серије изабрано је 20 снимака испитаника са знацима, односно симптомима темпоромандибулних поремећаја чији скелетни односи одговарају првој класи. Контролну групу за рендгенкраниометријску истраживања чинило је 50 профилних телерендгенограма главе особа који припадају првој скелетној класи и код којих нису утврђени знаци и симптоми темпоромандибулних поремећаја. Рендгенкраниометријска анализа обављена на сваком профилном телерендгенограму обухватила је вредновање 20 ангуларних димензија.

Резултати Резултати студије су показали да постоји статистички значајна разлика између испитаника са темпоромандибулним поремећајима и вредности следећих ангуларних димензија у Болтоновим стандардима: (*S-Na*)-*Pg*, (*B-Na*)-*Pg*, (*Pns-Ans*)-(*Go-Gn*), *Occ-I*, (*S-Na*)-*i*, (*S-Na*)-(*Go-Me*), (*Go-Me*)-*i*, *SNB*. Компаративном анализом су утврђене статистички значајне разлике између експерименталне и контролне групе у вредностима ангуларних димензија *OccP*-(*Go-Po*) и (*S-N*)-(*Go-Me*) на нивоу вероватноће од $p < 0,001$.

Закључак Анализиране ангуларне димензије код испитаника и експерименталне и контролне групе значајно се разликују од истих ангуларних димензија у Болтоновим стандардима, што се може објаснити специфичним морфолошким обележјима краниофацијалног скелета код наше популације. Мали број значајних разлика у испитиваним ангуларним димензијама између испитаника са знацима и симптомима темпоромандибулних поремећаја и испитаника без таквих знакова и симптома објашњава се чињеницом да су испитивања обављена на циљним групама младих испитаника прве скелетне класе и релативно хармоничним односима у пределу орофацијалног комплекса.

Кључне речи: темпоромандибулни поремећаји; рендгенкраниометрија; Болтонови стандарди

УВОД

Многа истраживања су показала да су одређене аномалије у расту и развоју краниофацијалног скелета, посебно вертикалне дисплазије, као што су скелетно отворен загрижај (синдром дугог лица), дубок загрижај (синдром кратког лица) и једнострано отворен загрижај, праћене знацима и симптомима темпоромандибулних дисфункција (ТМД) [1-6]. Сматра се да вертикалне дисплазије праћене бројним оклузивним сметњама мењају активност мишића, доводећи до нефизиолошког оптерећења зглобних структура и њихове ремоделације [2, 7]. С друге стране, дисфункције темпоромандибулног зглоба (интерни поремећаји) и дисфункције мишића настале пре и у току пубертета могу да поремете нормалан раст краниофацијалних структура, доводећи до вертикалних и латералних дисплазија [7-10].

Кацберг (*Katzberg*) и сарадници [7] и Шелхас (*Schellhas*) и сарадници [8] су установили везу између интерних поремећаја у темпоромандибулним зглобовима (ТМЗ) и фацијалних деформитета насталих као последица раста и развоја краниофацијалног скелета.

Занимљиво је да особе с обостраним интерним поремећајима (дислокације дискуса артикулариса) имају веће асиметрије мандибуле по вертикали него особе с једностраним интерним поремећајима и особе са нормалним ТМЗ [11, 12]. Доказано је да дислокације дискуса артикулариса настале пре пубертета могу да поремете раст мандибуле, доводећи до вертикалних и латералних дислокација мандибуле [13].

Скелетни антериорни отворени загрижај није чест код особа код којих изостају знаци и симптоми ТМД и обично је повезан с одређеним интеркапсуларним поремећајима у ТМЗ [14]. Да би се разумео однос између поремећаја у функционисању кондилно-дискусног комплекса и раста мандибуле, свакако су потребна даља истраживања. Неспорно је, међутим, да су стабилност и нормална функција ТМЗ изузетно важни за одржавање нормалне мастикаторне функције и нормалног раста мандибуле. Стога је неопходно обратити пажњу на стање ТМЗ, како приликом дијагностиковања ТМД, тако и током разних облика оклузивне терапије код адолесцената. Такође је утврђено да функција мишића има важну улогу у процесима раста и развоја краниофацијалног скелета [15].

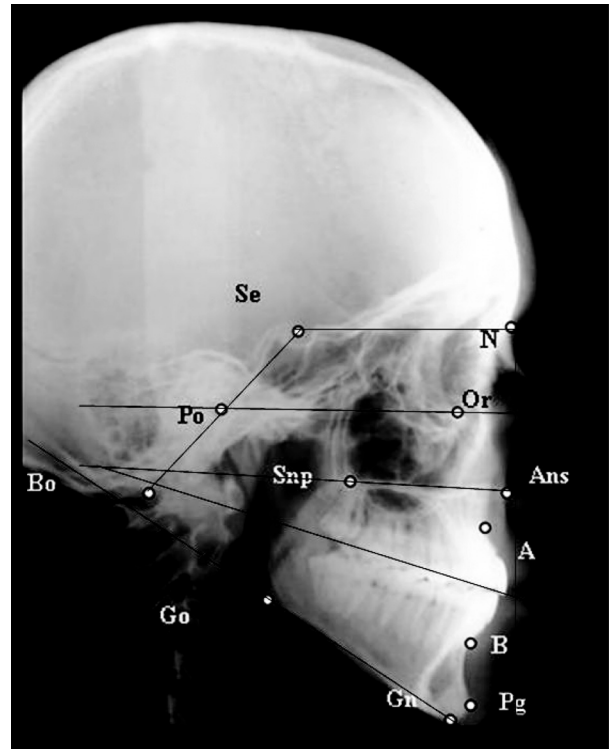
Рендгенкраниометријска истраживања указују на директну корелацију између величине загрижајне силе и димензија, односно положаја мандибуле у оквиру краниофацијалног скелета [16]. Активност мишића у току максималне загрижајне силе је у директној корелацији са мандибулним прогнатизмом, предњом инклинацијом мандибуле и малим гонијалним углом [15]. Мерења дебљине масетерних мишића су показала да су димензије масетера и медијалног птеригоидног мишића знатно веће код особа са лобањом брахицефалног типа, малом висином лица и малим гонијалним углом [16].

ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања је био да се утврди евентуална веза између одређених морфолошких одлика краниофацијалног скелета и знакова и симптома темпоромандибулних поремећаја код младих особа с очуваном природном оклузијом.

МЕТОД РАДА

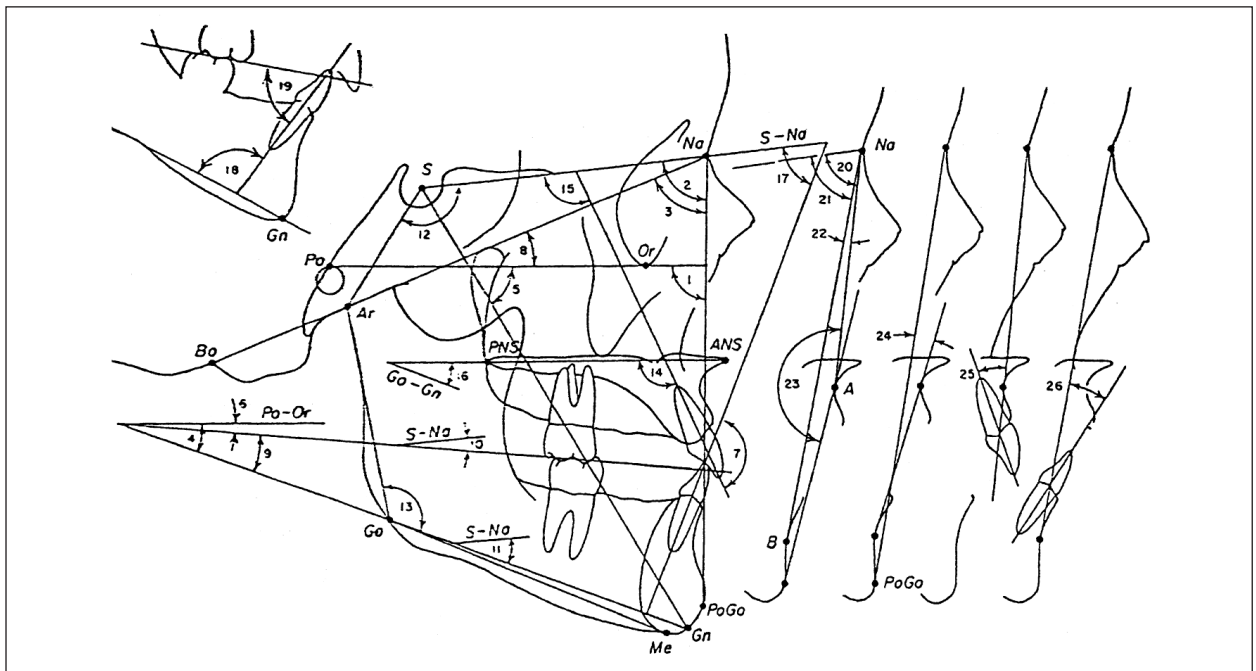
За потребе рендгенкраниометријских истраживања начињено је 30 профилних телерендгенограма главе 30 испитаника узраста од 18 до 25 година са знацима и симптомима ТМД и очуваном природном оклузијом. Вредновањем угла ANB по Штајнеру (Steiner) [17] из ове серије је изабрано 20 снимака испитаника са знацима, односно симптомима ТМД чији скелетни односи одговарају првој класи ($ANB=2-4$ степена). Ова серија снимака је чинила експерименталну групу. Контролну групу за рендгенкраниометријска истраживања чинило је 50 профилних телерендгенограма особа које припадају првој скелетној



СЛИКА 1. Тачке и равни коришћене у истраживању.
FIGURE 1. Points and planes used in the investigation.

класи, такође узраста између 18 и 25 година, с очуваном природном дентицијом, али без знакова и симптома ТМД (ова серија се налази у документацији Клинике за стоматолошку протетику, а коришћена је и за друга истраживања).

У првом делу истраживања упоређене су одређене ангуларне димензије на профилним телерендгенограмима испитаника са ТМД са истим величинама да-



СЛИКА 2. Ангуларне димензије.
FIGURE 2. Angular dimensions.

тим у Болтоновим стандардима за узраст од 18 година [18]. Други део истраживања је обухватио поређење одређених ангуларних димензија (датих у Болтоновим стандардима за узраст од 18 година) са истим величинама на профилним телерендгенограмима главе испитаника прве скелетне класе и без знакова и симптома ТМД. Трећи део истраживања се односио на поређење одабраних ангуларних димензија између контролне и експерименталне групе.

За сваки профилни снимак главе урађен је контурни цртеж на ацетатном папиру, на којем су означене рендгенкраниометријске тачке и равни које су коришћене за анализу. За истраживања су коришћене рендгенкраниометријске тачке и равни приказане на слици 1. Ангуларне димензије вредноване у оквиру ових истраживања приказане су на слици 2 и у табели 1.

ТАБЕЛА 1. Испитиване ангуларне димензије.
TABLE 1. Examined angular dimensions.

(Bo-Na)-(Na-Pg)
(S-Na)-(Na-Pg)
ANB (Na-A-Na-B)
Po-(Go-Gn)
(PNS-ANS)-(Na-Pogo)
(Occl-Na)-(Po-Go)
OcclP-(PNS-ANS)
Occl-(Go-Gn)
(Go-Gn)-(Po-Or)
(PNS-ANS)-(Go-Gn)
(PNS-ANS)-I
(Go-Gn)-i
(S-Na)-I
(Go-Me)-i
(S-Na)-(Go-Me)
(S-Na)-occl
(Ar-Go)-(Go-Gn)
(Ar-Go)-(Go-Me)
(S-Na)-(ANS-PNS)
SNA
SNB

РЕЗУЛТАТИ

Резултати упоредне анализе одабраних ангуларних димензија код испитаника студијске групе са истим димензијама у Болтоновим стандардима приказани су у табели 2. Статистички значајне разлике између вредности у Болтоновим стандардима и вредности код испитаника експерименталне групе утврђене су (на нивоу вероватноће од $p < 0,001$) код следећих ангуларних димензија: (S-Na)-Pg, (B-Na)-Pg, (Pns-Ans)-(Go-Gn), Occl-i, (S-Na)-i, (S-Na)-(Go-Me), (Go-Me)-i, SNB. Статистички значајне разлике нису утврђене за следеће ангуларне димензије: SNA, (Or-Po)-(Go-Gn), Occl-(Go-Gn), (Pns-Ans)-(Go-Gn), (Go-Gn)-I, (Na-A)-I, (Na-B)-I, (S-N)-I, (Go-N)-Occl, (Ar-Go)-(Go-Me), (Ar-Go)-(Go-Gn), (S-N)-(ANS-PNS).

Резултати упоредне анализе ангуларних димензија код испитаника контролне групе и истих вредности у Болтоновим стандардима приказани су у табели 3. Утврђене су статистички значајне разлике (на нивоу вероватноће од $p < 0,001$) у следећим ангуларним димензијама: (S-Na)-Pg, (B-Na)-Pg, (Pns-Ans)-(Go-Gn), Occl-i, (S-Na)-i, (S-Na)-(Go-Me), SNA, SNB. Статистички значајне разлике нису утврђене између следећих ангуларних вредности: (Or-Po)-(Go-Gn), Occl-(Go-Gn), (Pns-Ans)-(Go-Gn), (Go-Gn)-I, (Na-A)-I, (Na-B)-I, (S-N)-I, (Go-Me)-I, (Go-N)-Occl, (Ar-Go)-(Go-Gn), (S-N)-(ANS-PNS) ($p > 0,05$).

Резултати упоредне анализе одабраних ангуларних димензија код испитаника контролне и експерименталне групе приказани су у табели 4. Утврђено је да статистички значајне разлике (на нивоу вероватноће од $p < 0,001$) постоје само између ангуларних димензија OcclP-(Go-Po) и (S-N)-(Go-Me). Статистички значајне разлике између контролне и експерименталне групе нису утврђене између следећих ангуларних димензија: (S-Na)-Pg, (B-Na)-Pg, (Pns-Ans)-(Go-Gn), Occl-i, (S-Na)-i, (Or-Po)-(Go-Gn), Occl-(Go-Gn), (Pns-Ans)-(Go-Gn), (Go-Gn)-I, (Na-A)-I, (Na-B)-I, (S-N)-I, (Go-Me)-i,

ТАБЕЛА 2. Вредности ангуларних димензија код испитаника експерименталне групе и у Болтоновим стандардима.
TABLE 2. The values of angular dimensions in subjects of the experimental group and in Bolton standards.

Ангуларне димензије Angular dimensions		Експериментална група Experimental group			Болтонови стандарди Bolton standards			t-test
		$\bar{X}$	SD	SE	$\bar{X}$	SD	SE	
S-Na	Pg	80.15	4.17	0.93	82.8	2.74	0.48	2.770
B-Na	Pg	62.65	3.38	0.75	65.2	1.98	0.35	3.440
(Or-Po)	(Go-Gn)	25.20	4.64	1.04	23.9	3.83	0.68	-1.097
(Occl-	(Go-Gn)	14.95	5.78	1.29	15.9	3.31	0.58	0.755
Pns-Ans	I	105.65	6.82	1.52	108.3	5.22	0.92	1.582
Pns-Ans	(Go-Gn)	24.80	4.82	1.08	20.6	4.02	0.71	-3.394
(Go-Gn)	I	92.30	6.11	1.37	90.6	5.77	1.02	-1.011
Occl-	i	66.95	5.61	1.26	73.5	5.75	1.02	4.032
S-Na	B	78.85	3.30	0.74	81.2	2.63	0.47	2.841
(Na-A)	I	17.45	3.91	0.88	16.2	5.59	0.99	-0.874
(Na-B)	I	22.65	6.36	1.42	20.5	4.94	0.87	-1.366
(S-N)	I	99.05	6.51	1.46	100.2	5.68		-1.294
(Go-Me)	i	90.70	6.09	1.36	95.9	6.9		-1.435
(S-N)-	Go-Me	33.65	6.60	1.48	39.7	4.2		2.375
(Go-N)	Occl	15.65	3.87	0.87	129	3.31		-0.575
(Ar-Go)	Go-Gn	122.70	6.65	1.49	124	4.05		-0.169
(Ar-Go)	Go-Me	125.95	6.47	1.45				0.271
(S-N)	ANS-PNS	7.70	3.96	0.89				0.299
SNA		81.40	2.52	0.56	83.9	2.43		0.000
SNB		78.30	2.99	0.67	81.2	2.63		-0.342

ТАБЕЛА 3. Вредности ангуларних димензија код испитаника контролне групе и у Болтоновим стандардима.
TABLE 3. The values of angular dimensions in subjects of the control group and in Bolton standards.

Ангуларне димензије Angular dimensions		Контролна група Control group			Болтонови стандарди Bolton standards			t-test
		$\bar{X}$	SD	SE	$\bar{X}$	SD	SE	
S-Na	Pg	81.30	4.82	1.08	82.8	2.74	0.48	2.770
B-Na	Pg	63.80	3.30	0.74	65.2	1.98	0.35	3.440
(Or-Po)	(Go-Gn)	23.00	4.44	0.99	23.9	3.83	0.68	-1.097
(Ocl-	(Go-Gn)	15.55	4.74	1.06	15.9	3.31	0.58	0.755
Pns-Ans	I	102.40	21.91	4.90	108.3	5.22	0.92	1.582
Pns-Ans	(Go-Gn)	23.15	4.83	1.08	20.6	4.02	0.71	-3.394
(Go-Gn)	I	93.15	9.50	2.12	90.6	5.77	1.02	-1.011
Occl-	i	65.00	7.70	1.72	73.5	5.75	1.02	4.032
S-Na	B	79.35	4.75	1.06	81.2	2.63	0.47	2.841
(Na-A)	I	19.45	5.97	1.33	16.2	5.59	0.99	-0.874
(Na-B)	i	22.25	6.07	1.36	20.5	4.94	0.87	-1.366
(S-N)	I	101.95	7.63	1.71	100.2	5.68		-1.294
(Go-Me)	i	94.30	9.42	2.11	95.9	6.9		-1.435
(S-N)-	Go-Me	29.10	5.46	1.22	39.7	4.2		2.375
(Go-N)	Occl	16.45	4.91	1.10	129	3.31		-0.575
(Ar-Go)	Go-Gn	123.00	4.30	0.96	124	4.05		-0.169
(Ar-Go)	Go-Me	125.45	5.11	1.14				0.271
(S-N)	ANS-PNS	7.45	2.84	0.63				0.299
SNA		81.40	4.31	0.96	83.9	2.43		0.000
SNB		78.70	4.29	0.96	81.2	2.63		-0.342

ТАБЕЛА 4. Вредности ангуларних димензија код испитаника контролне и експерименталне групе.
TABLE 4. The values of angular dimensions in subjects of the control and the experimental group.

Ангуларне димензије Angular dimensions		Контролна група Control group			Експериментална група Experimental group			t-test
		$\bar{X}$	SD	SE	$\bar{X}$	SD	SE	
S-Na	Pg	81.30	4.82	1.08	80.15	4.17	0.93	-0.806
B-Na	Pg	63.80	3.30	0.74	62.65	3.38	0.75	-1.089
(Or-Po)	(Go-Gn)	23.00	4.44	0.99	25.20	4.64	1.04	1.532
(Ocl-	(Go-Gn)	15.55	4.74	1.06	14.95	5.78	1.29	-0.359
Pns-Ans	I	102.40	21.91	4.90	105.65	6.82	1.52	0.634
Pns-Ans	(Go-Gn)	23.15	4.83	1.08	24.80	4.82	1.08	1.082
(Go-Gn)	I	93.15	9.50	2.12	92.30	6.11	1.37	-0.337
Occl-	i	65.00	7.70	1.72	66.95	5.61	1.26	0.915
S-Na	B	79.35	4.75	1.06	78.85	3.30	0.74	-0.387
(Na-A)	I	19.45	5.97	1.33	17.45	3.91	0.88	-1.253
(Na-B)	i	22.25	6.07	1.36	22.65	6.36	1.42	0.203
(S-N)	I	101.95	7.63	1.71	99.05	6.51	1.46	-1.294
(Go-Me)	i	94.30	9.42	2.11	90.70	6.09	1.36	-1.435
(S-N)-	Go-Me	29.10	5.46	1.22	33.65	6.60	1.48	2.375
Occl	Go-Po	6.92	5.30	1.47	8.14	3.48	1.37	7.151
(Go-N)	Occl	16.45	4.91	1.10	15.65	3.87	0.87	-0.572
(Ar-Go)	Go-Gn	123.00	4.30	0.96	122.70	6.65	1.49	-0.169
(Ar-Go)	Go-Me	125.45	5.11	1.14	125.95	6.47	1.45	0.271
(S-N)	ANS-PNS	7.45	2.84	0.63	7.70	3.96	0.89	0.229
SNA		81.40	4.31	0.96	81.40	2.52	0.56	0
SNB		78.70	4.29	0.96	78.30	2.99	0.67	-0.342

(Go-N)-Occl, (Ar-Go)-(Go-Gn), (Ar-Go)-(Go-Me), (S-N)-(ANS-PNS), SNA, SNB ($p>0,05$).

ДИСКУСИЈА

Многа истраживања су показала да вертикалне дисплазије праћене бројним оклузаивим сметњама мењају активност мишића, доводећи до нефизиолошког оптерећења зглобних структура и њихове ремоделације [2, 18-20]. С друге стране, дисфункције ТМЗ (интерни поремећаји) и дисфункције мишића настале пре и у току пубертета могу да поремете нормалан раст краниофацијалних структура, доводећи до вер-

тикалних и латералних дисплазија [7-10]. Иако многи аутори негирају улогу малоклузије у етиологији ТМД [19-25], наводећи да се оне налазе и код великог броја асимптоматских испитаника, једна од претпоставки у оквиру ових истраживања била је да се евентуални поремећаји у расту и развоју краниофацијалног скелета могу довести у везу са дисфункцијама орофацијалног комплекса. С тим у вези, покушало се да се та претпоставка провери код испитаника наше популације. Ово је постигнуто поређењем одабраних ангуларних и линеарних димензија на профилним телерендгенограмима главе испитаника контролне и експерименталне групе са истим димензијама у Болтоновим стандардима за узраст од 18 година. Болтонови

стандарди су резултат једне од најобимнијих лонгитудиналних рендгенкраниометријских студија у свету [19]. Они са великом вероватноћом представљају оптималан степен раста и развоја орофацијалног комплекса за одређен узраст и пол, док Болтонове физиономије представљају прототип склада и хармоније у пределу лица и вилица. Одступања од ових стандарда у одређеном узрасту могу бити последица неких расних или етничких обележја краниофацијалног скелета, али и знак поремећаја у расту и развоју појединих делова краниофацијалног скелета различите етиологије [19].

У оквиру овог рада извршена је упоредна анализа 20 ангуларних димензија измерених код испитаника контролне и експерименталне групе са истим вредностима у Болтоновим стандардима. У те сврхе изабрани су само испитаници код којих је рендгенкраниометријском анализом утврђено да припадају првој скелетној класи (ANB од 2 до 4 степена). Провера значајности разлика између ангуларних димензија измерених код испитаника са знацима и симптомима ТМД и истих димензија у Болтоновим стандардима показала је да постоје статистички значајне разлике у инклинацији мандибуле према села-равни (S-Na), спина-равни (ANS-PNS), позицији фацијалног скелета у односу на села-раван и Болтонову кранијалну базу (Bo-Na), као и у инклинацији доњих секутића према оклузивној и мандибулној равни. Ове разлике би могле да наведу на закључак да постоје битне морфолошке разлике у грађи и зрелости краниофацијалног скелета између испитаника са знацима и симптомима ТМД и особа према Болтоновим стандардима. Међутим, упоредном анализом истих димензија измерених код испитаника без знакова и симптома ТМД и са Болтоновим стандардима дошло се до закључка да се истоветне ангуларне димензије значајно разликују од Болтонових стандарда и у експерименталној и у контролној групи. Другим речима, ове разлике се не могу повезати са присутним знацима и симптомима ТМД код испитаника експерименталне групе. Ово вероватно произлази из чињенице да су Болтонови стандарди добијени на популацији Кавказа, која се одликује специфичном краниофацијалном морфологијом. Стога се Болтонови стандарди могу применити на нашој популацији само за глобалне процене развијености краниофацијалног скелета, али се за финалне анализе морају користити подаци добијени рендгенкраниометријским анализама на нашој популацији [27-29].

Упоредна анализа ангуларних димензија испитаника са знацима и симптомима ТМД и истих димензија испитаника контролне групе показала је да су значајне разлике ($p > 0,05$) заступљене у инклинацији мандибуле према села-равни (S-Na/Go-Me) и према оклузивној равни (Ocsp/Go-Po). Ово даје основа за претпоставку да се повећана инклинација мандибуле у односу на базу лобање (као и у односу на спина и оклузивну раван) може довести у везу са знацима и симптомима ТМД код испитаника експерименталне групе. Танака (Tanaka) и сарадници [2] и Тане (Tanne) и сарадници [30] су утврдили да су силе притиска и напора у пределу ТМЗ код особа са повећаном инклинацијом мандибуле 1,2-1,5 пута веће него

код испитаника код којих ова инклинација одговара биометријској норми. Према њиховим наводима, повећане компресивне силе су највероватније узрок нефизиолошке ремоделације зглобних површина с различитим последицама.

Чињеница да је у овом раду утврђено веома мало значајних разлика у вредностима ангуларних димензија између испитаника са знацима и симптомима ТМД и испитаника контролне групе може се објаснити, пре свега, узрастом испитаника обе групе (18-25 година). У прилог овом налазу говори и чињеница да су за рендгенкраниометријска истраживања за потребе овога раду одабрани само испитаници који припадају првој скелетној класи (њихове ангуларне димензије су у оквирима биометријске норме), а не циљане групе испитаника с разним облицима вертикалних дисплазија.

ЗАКЉУЧАК

Рендгенкраниометријска истраживања у оквиру овога рада су показала да се већина ангуларних димензија испитаника експерименталне и контролне групе разликује од истоветних димензија у Болтоновим стандардима, што се може објаснити специфичним морфолошким одликама краниофацијалног скелета наше популације. Значајне разлике између испитаника са знацима и симптомима ТМД и испитаника код којих ти знаци и симптоми нису утврђени постоје једино у ангулацији (инклинацији) оклузивне равни, инклинацији мандибуле, положају горњих и доњих молара у односу на спина и мандибулну раван, као и у положају кондила у односу на базу лобање. Ове разлике се не могу са сигурношћу довести у везу са знацима, односно симптомима ТМД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tanne K, Tanaka E, Sakuda M. Association between malocclusion and temporomandibular disorders in orthodontics patients before treatment. J Orofacial Pain 1993; 7:156-9.
2. Tanaka E, Tanaka M, Watanabe M, del Pozo R, Tanne K. Influences of occlusal and skeletal discrepancies on biomechanical equilibrium in the TMJ during maximum clenching: an analytic approach with the finite element method. J Oral Rehab 2000; 28:888-94.
3. Terada Y, Tanne K, Tanaka E, Shibaguchi T, Sakuda M. Craniofacial morphology of orthodontic patients with temporomandibular disorders. J Japanese Soc For the TMJ. 1994; 6:59-65.
4. Isberg A, Isacsson G, Nah KS. Mandibular coronoid process locking : a prospective study of frequency and association with internal derangement of the temporomandibular joint. Oral Sur Oral Med Oral Pathol 1987; 63:275-9.
5. Isberg A, Eliasson S. Cephalometric analysis of patients with coronoid process enlargement and locking. Am J Orthod Dentofac Orthop 1990; 97:35-40.
6. Deng YM, Fu MK, Hagg U. Prevalence of temporomandibular joint dysfunction (TMJD) in Chinese children and adolescents. A cross-sectional epidemiological study. Eur J Orthod 1995; 17:305-9.
7. Katzberg RW, Tallents RH, Hayakawa K, Miller TL, Goske MJ, Wood BP. Internal derangements of the temporomandibular joint: findings in the pediatric age group. Radiology 1985; 154:125-9.
8. Shellhas KP, Pollei SR, Wilkes CH. Pediatric internal derangements of the temporomandibular joint: effect on facial development. Am J Orthod Dentofac Orthod 1993; 104:51-6.
9. Trpkova B, Major P, Nebbe B, Prasad N. Craniofacial asymmetry and temporomandibular joint internal derangement in female

- adolescents: a posteroanterior cephalometric study. *Angle Orthod* 2000; 70:81-7.
10. Nakagawa S, Sakabe J, Nakajima J, Akasaka M. Relationship between functional disc position and mandibular displacement in adolescent females: posteroanterior cephalometric and magnetic resonance imaging retrospective study. *J Oral Rehab* 2002; 29:417-22.
 11. Gesch D, Bernhardt O, Kocher T, John U, Alte D. Association of malocclusion and functional occlusion with signs of temporomandibular disorders in adults: Results of the population-based study of health in Pomerania. *Angle Orthod* 2003; 74:512-20.
 12. Egermark J, Thilander B. Craniomandibular disorders with special reference to orthodontic treatment: an evaluation from childhood to adulthood. *Am J Orthod Dentofac Orthod* 1992; 101:28-36.
 13. Nebble B, Major PW, Prasad NG, Grace M, Ramelchuk LS. TMJ internal derangement and adolescent craniofacial morphology: a pilot study. *Angle Orthod* 1996; 67:407-13.
 14. McNamara JA, Seligman DA, Okeson JP. Occlusion orthodontic treatment and temporomandibular disorders: a review. *J Orofacial Pain* 1995; 9:73-8.
 15. Inui M, Fushimaki K, Sato S. Facial asymmetry in temporomandibular joint disorders. *J Oral Rehabil* 1999; 26:402-6.
 16. Legrell PE, Isberg A. Mandibular length and midline asymmetry after experimentally induced temporomandibular joint disc displacement in habits. *Am J Orthod Dentofac Orthod* 1999; 115:247-55.
 17. Ozerović B. Rendgenkranijometrija i rendgenkefalometrija. Beograd; 1985.
 18. Broadbent HB, Golden W. Bolton Standards of Dentofacial Developmental Growth. St. Louis: Mosby Co; 1975.
 19. Takano-Yamamoto T, Soma S, Nakagawa Y, Kawakami M, Sakuda M. Comparison of effects of hydrostatic compressive force on glycosaminoglycan synthesis and proliferation in habits chondrocytes from mandibular condylar cartilage, nasal septum and sphenoid occipital synchondrosis in vitro. *J Orthod Dentofac Orthod* 1991; 99:448-59.
 20. Salter RB, Field P. The effect of continuous compression on living articular cartilage. *J Bone Joint Surg* 1960; 42:31-6.
 21. Enlow DH. Handbook of Facial Growth. Philadelphia: WB Saunders Co; 1990.
 22. Profit W. Contemporary Orthodontics. St. Louis: Mosby Year Book; 1994.
 23. Egermark-Erikson I, Carlson GE, Magnusson T. A longitudinal study on malocclusion in relation to signs and symptoms of craniomandibular disorders in children and adolescents. *Eur J Orthodontics* 1990; 12:399-407.
 24. Gianelly AA. Condilar position and class II deep-bite, no-overlap malocclusion. *Am J Orth Dentol Orthoped* 1989; 96:423-32.
 25. Casthaneda R, McNill C, Guerrero A. Biomechanics in TMJ – osteoarthritis part II. *J Dent Research* 1989; [abstract 620].
 26. Laney TJ, Kaplan PA. Normal and abnormal temporomandibular joints. *Int J Oral Maxillofacial Surg* 1987; 16:305-11.
 27. Dodić S. Analiza morfologije i funkcije orofacijalnog kompleksa u adolescenata sa kranioandibularnim disfunkcijama [doktorska disertacija]. Beograd; 2003.
 28. Nikolić P. Analiza sagitalnih maksilo-mandibularnih odnosa metodom A.M. Schwarz i C.H. Taylor [magistarska teza]. Beograd; 1987.
 29. Ozerović B, Stanišić D. Upporedna analiza vrednosti standardnih rendgenkranijometrijskih pokazatelja kod odraslih osoba sa različitim skeletnim međuviličnim odnosima. *Stom Glas S* 1985; 5:377-82.
 30. Tanne K, Tanaka E, Sakuda M. Stress distribution in the TMJ during clenching in patients with vertical discrepancies of the craniofacial complex. *J Oraofac Pain* 1995; 5:152-6.

ROENTGENCRANIOMETRIC ANALYSIS OF THE ANGULAR CRANIOFACIAL DIMENSIONS IN SUBJECTS WITH TEMPOROMANDIBULAR DISORDERS

Slobodan DODIĆ¹, Miroslav VUKADINOVIĆ², Vladimir SINOBAD²

¹Clinic for Prosthetic Dentistry, Faculty of Dentistry, Belgrade; ²Clinic for Maxillofacial Surgery, Faculty of Dentistry, Belgrade

Introduction Anomalies in growth and development of the craniofacial skeleton, particularly of vertical dysplasia, may be accompanied by distinct signs and symptoms of temporomandibular disorders. Vertical dysplasia followed by numerous occlusal disturbances alters muscular activity resulting in non-physiological strain on articular structures and their remodelling.

Objective The purpose of this study was to evaluate a possible association between certain morphologic features of the craniofacial skeleton and the presence of signs and symptoms of temporomandibular disorders in young adults with preserved natural dentition.

Method The investigation was carried out on 30 lateral cephalometric radiographs made of 30 subjects with signs and symptoms of temporomandibular disorders. According to the values of the ANB angle (Steiner cephalometric analysis), all subjects were classified in the skeletal class 1. The control group consisted of 50 lateral cephalometric radiographs made of subjects with the skeletal class 1 without signs and symptoms of temporomandibular disorders. The roentgenocraniometric analysis of lateral cephalometric radiographs included the evaluation of 20 angular dimensions.

Results The result of this study points at significant differences between the Bolton standards and the following angular dimensions in subjects with temporomandibular disorders: (S-Na)-Pg, (B-Na)-Pg, (Pns-Ans)-(Go-Gn), OccP-i, (S-Na)-i, (S-Na)-(Go-Me),

(Go-Me)-i, SNB. The comparative analysis between the subjects of the experimental and the control group revealed significant differences in the values of the following angular dimensions: OccP-(Go-Po) i (S-N)-(Go-Me) at the level of $p < 0.001$.

Conclusion The values of the analysed angular dimensions in both subjects of the experimental and the control group show significant differences when related to the same angular dimensions in the Bolton standards. This can be explained by specific morphologic features of the craniofacial skeleton in subjects of our population. Small number of significant differences in the values of the examined angular variables between the subjects with signs and symptoms of temporomandibular disorders and subjects without such signs/symptoms can be explained by the fact that the study included young persons with the skeletal class 1 jaw relationships and relatively harmonious relations within the orofacial complex.

Key words: temporomandibular disorders; roentgenocraniometry; Bolton standards

Slobodan DODIĆ
Klinika za stomatološku protetiku
Stomatološki fakultet
Rankeova 4, 11000 Beograd
E-mail: lily@yubc.net

ИНФАРКТ МИОКАРДА И НОЋНА ХИПОКСЕМИЈА

Биљана ПЕНЧИЋ¹, Милица ДЕКЛЕВА¹, Вера ЂЕЛИЋ¹, Зорица РАШИЋ²

¹Клиничко-болнички центар „Др Драгиша Мишовић” – Дедиње, Београд;

²Клиничко-болнички центар „Земун”, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Ризик од кардиоваскуларног морбидитета и mortalитета повећан је код болесника са ноћном интермитентном хипоксемијом.

Циљ рада Циљ студије је био да се испита утицај интермитентне ноћне хипоксемије на аритмије комора и нове исхемијске догађаје код болесника са инфарктом миокарда.

Метод рада Испитано је 77 болесника ($55,8 \pm 7,9$ година) с инфарктом миокарда, али без компликација, хроничне болести плућа и патолошког притиска гасова у будном стању. Код свих испитаника су урађене ноћна пулсна оксиметрија и двадесет-четворочасовна електрокардиографија. Болесници су сврстани у две групе: групу 1 су чинили болесници са хипоксемијом, а групу 2 болесници с изостанком хипоксемије. Укупан број коморских екстрасистола (ВЕС), максималан број ВЕС током једног часа (ВЕС/ч), учесталост ВЕС *Low* скале већа од 2 (ВЕС *Low* >2), као и учесталост депресије ST сегмента анализирани су за ноћни период (22-6 часова), дневни период (6-22 часа) и за сва 24 часа.

Резултати Испитаници обе групе су били слични по старости, полу, стандардним факторима ризика и јачини инфаркта. Групе се нису разликовале по укупном броју ВЕС у анализираним периодима. Максималан број ВЕС/ч у току ноћи био је незначајно већи код испитаника групе 1 ($p=0,084$). Максималан број ВЕС/ч се није разликовао значајно између група када су у питању вредности израчунате за дневни период, односно за 24 часа. ВЕС *Low* >2 је ноћу био значајно чешћи у групи 1 (25% према 0%; $p=0,002$). Учесталост ВЕС *Low* >2 у току дневног периода и током 24 часа није се разликовала значајно између група. Учесталост депресије ST сегмента је била слична у обе групе.

Закључак Ноћна хипоксемија је била повезана са сложеним аритмијама комора код болесника с инфарктом миокарда.

Кључне речи: инфаркт миокарда; хипоксемија; аритмија

УВОД

Учестала интермитентна ноћна хипоксемија изазвана поремећајима дисања током спавања може бити повезана с повећаним ризиком за настанак кардиоваскуларног морбидитета и mortalитета [1, 2]. Код болесника са поремећајем дисања током спавања и коронарном болешћу такође се чешће јављају компликације коронарне болести, као што су аритмије, слабост срца, па и смрт [3, 4]. Интермитентна хипоксемија удружена с разним патофизиолошким механизмима значајно утиче на функцију ендотела и кардиоваскуларну аутономну регулацију, а може изазвати убрзану атеросклерозу и хемодинамске поремећаје [5, 6].

ЦИЉ РАДА

Циљ студије је био да се испита утицај интермитентне ноћне хипоксемије на настанак аритмија комора и нових исхемијских догађаја код болесника с инфарктом миокарда.

МЕТОД РАДА

Болесници

Испитивање је обухватило 77 болесника (65 мушкараца), просечне старости од $55,8 \pm 7,9$ година, који су болнички лечени због акутног инфаркта миокарда са ST елевацијом [7]. Критеријуми за искључење бо-

лесника из студије били су: старост преко 70 година, знаци слабости срца, ејекциона фракција леве коморе мања од 45%, атријална фибрилација, односно флатер, хронична болест плућа и вредности парцијалног притиска кисеоника и угљен-диоксида артеријске крви у дневном периоду које указују на обољење. На основу дијагностиковане интермитентне ноћне хипоксемије, испитаници су сврстани у две групе: групу 1 су чинила 44 болесника са хипоксемијом (57,1%), док су групу 2 чинила 33 болесника код којих је хипоксемија изостала (42,9%).

Дневна поспаност је процењена на основу Епвортове (*Epworth*) скале поспаности (*ESS*) [8]. Величина инфарктне зоне је одређена на основу највеће вредности креатин-киназе, броја Q зубаца на електрокардиограму (ЕКГ) на отпусту и индекса сегментне покретљивости зидова миокарда леве коморе (*WMSI*). Ехокардиографска мерења су урађена применом стандардне димензионалне технике, а ејекциона фракција леве коморе је одређена применом Симпсоновог (*Simpson*) метода [9].

Пулсна оксиметрија

Мерење засићености (сатурације) хемоглобина кисеоником (SpO_2) у артеријској крви транскутаним пулсним оксиметром (*Schiller, Masimo SET MS-1*) обављано је од 22 часа до шест часова ујутро. На прст шаке је постављан сензор, који је мерења SpO_2 вршио сваке две секунде. Анализирани су следећи параметри: основне вредности SpO_2 , најмање вредности SpO_2 , постојање и трајање хипоксемије ($SpO_2 < 90\%$) [10].

Двадесетчетворочасовни Холтер ЕКГ

Двадесетчетворочасовни Холтер ЕКГ је урађен треће недеље болничког лечења применом модификованих одвода (V2, V5) апарата *Del Mar Avionics*, уз истовремену пулсну оксиметрију и претходни (48-часовни) прекид медикаментне терапије. Из 24-часовног ЕКГ записа су, после накнадне корекције, анализирани следећи параметри: укупан број коморских екstrasистола (ВЕС), максималан број ВЕС у току једног часа (ВЕС/ч), сложени коморски поремећаји ритма ВЕС *Lown* скале већи од 2, нове исхемијске епизоде према усвојеним стандардима [11]. Сви параметри су анализирани за 24-часовни период снимања ЕКГ, за дневни (6-22 часа) и ноћни период (22-6 часова).

За статистичку обраду података коришћен је програмски пакет *SPSS 10.0*. Поред метода дескриптивне статистике, у раду су коришћени и: Студентов *t*-тест, Ман-Витнијев (*Mann-Whitney*) *U*-тест, χ^2 -тест или Фишеров (*Fisher*) тест тачне вероватноће, Пирсонов (*Pearson*) коефицијент и метод мултиваријантне логистичке регресије. Критеријум за статистичку значајност била је вероватноћа $p < 0,05$.

РЕЗУЛТАТИ

Основне вредности SpO_2 биле су у интервалу 94-99%, просечна вредност је била $96,4 \pm 1,3\%$ код испитаника са хипоксемијом (група 1) и није забележена статистички значајна разлика ($p = 0,055$) у односу на основне вредности SpO_2 ($97,0 \pm 1,2\%$) код испитаника код којих је интермитентна хипоксемија изостала (група 2). Просечна минимална вредност SpO_2 била је $88,7 \pm 0,6\%$ (87-89%), док је хипоксемија у просеку трајала $83,7 \pm 32,9$ минута (10-127 минута).

Демографске и клиничке одлике испитаника две групе нису се статистички значајно разликовале.

ТАБЕЛА 1. Демографске и клиничке одлике болесника.
TABLE 1. Demographic and clinical characteristics of patients.

Одлике Characteristics	Група 1 Group 1 (n=44)	Група 2 Group 2 (n=33)	p
Старост (године) Age (years)	56.9±6.7	54.2±9.2	0.129
Пол – мушкарци (%) Gender – male (%)	36 (81.8)	29 (87.9)	0.468
Хередитет (%) Heredity (%)	29 (65.9)	22 (66.7)	1.00
Артеријска хипертензија (%) Arterial hypertension (%)	30 (68.2)	19 (57.6)	0.351
Дијабетес мелитус (%) Diabetes mellitus (%)	9 (20.4)	8 (24.2)	1.00
Хиперлипотеинемична (%) Hyperlipoproteinaemia (%)	21 (47.7)	13 (39.4)	0.321
Индекс телесне масе (kg/m ²) Body mass index (kg/m ²)	27.6±4.3	27.1±4.8	0.640
Пушење (%) Smoking (%)	25 (56.8)	24 (72.7)	0.231
Обим врата (cm) Neck circumference (cm)	43.5±3.5	42.7±2.6	0.253
ESS	7.0±3.1	4.7±3.2	0.002
ESS>6	26 (59.1)	6 (18.2)	0.000

ESS – Епвортова скала поспаности
ESS – Epworth sleepiness score

Просечне вредности према ESS биле су $7,0 \pm 3$ код испитаника групе 1, односно $4,7 \pm 3,2$ код испитаника групе 2 ($p = 0,002$); учесталост вредности већих од 6 према поменутој скали (ESS>6) биле су 59,1% у групи 1 у односу на 18,2% у групи 2, што је било статистички значајно ($p = 0,000$) (Табела 1). Величина инфарктног подручја је била слична у обе групе испитаника (Табела 2).

Укупан број ВЕС у току 24 часа, укупан број ВЕС за време дневног периода, односно током ноћи нису се значајно статистички разликовали између група. Код испитаника обе групе сличан је био и максимални број ВЕС/ч забележених за период од 24 часа, односно током дневног периода. Максимални број ВЕС/ч забележених у току ноћи био је нешто већи код болесника групе 1, мада не статистички значајно ($5,3 \pm 7,1$ према $2,4 \pm 2,5$; $p = 0,084$). Учесталост ВЕС *Lown* скале>2

ТАБЕЛА 2. Величина инфаркта код болесника са хипоксемијом и без ње.
TABLE 2. Infarction size in patients with and without hypoxaemia.

Параметар Parameter	Група 1 Group 1 (n=44)	Група 2 Group 2 (n=33)	p
Креатин-киназа (U/l) Creatine kinase (U/l)	789±253.5	904.9±378.9	0.547
Број Q зубаца Number of Q waves	2.3±1.2	2.4±1.5	0.630
Индекс сегментне покретљивости зинова миокарда леве коморе Wall motion score index	1.5±0.2	1.6±0.2	0.200
Ејекциона фракција леве коморе Left ventricular ejection fraction	51.5±11.0	52.1±5.7	0.789

ТАБЕЛА 3. Аритмије комора код болесника с ноћном хипоксемијом и без ње.
TABLE 3. Ventricular arrhythmias in patients with and without nocturnal hypoxaemia.

Параметар Parameter	Група 1 Group 1 (n=44)	Група 2 Group 2 (n=33)	p
24 часа 24 hours	162.7±190.6	138.7±174.2	0.481
Дневни период Daytime	109.3±131.8	93.8±123.7	0.296
Ноћни период Nocturnal	53.3±64.0	44.9±54.8	0.503
24 часа 24 hours	10.3±12.3	6.2±7.0	0.161
Дневни период Daytime	9.7±12.3	6.1±7.1	0.189
Ноћни период Nocturnal	5.3±7.1	2.4±2.5	0.084
24 часа 24 hours	21 (47.7)	13 (39.4)	0.496
Дневни период Daytime	16 (36.4)	13 (39.4)	0.816
Ноћни период Nocturnal	11 (25)	0	0.002

ВЕС – коморске екstrasистоле
VPC – ventricular premature complex

се није значајно разликовала између група за период од 24 часа и дневни интервал. У току ноћи статистички значајно већи број болесника групе 1 је имао $BEC_{Lown} > 2$ (25% према 0%; $p=0,002$) (Табела 3).

Статистички значајна разлика није забележена када је реч о учесталости депресије ST сегмента у току 24 часа, нити за време дневног и ноћног периода код испитаника обе групе (Табела 4). Није утврђена ни статистички значајна корелација између трајања хипоксемије и аритмија комора и депресије ST сегмента (Табела 5). На основу мултипле логистичке регресије (тзв. модел *stepwise*), $ESS > 6$, $BEC_{Lown} > 2$ и максимални број $BEC/ч$ у току ноћи су издвојени као независни предиктори ноћне хипоксемије (Табела 6) [12].

ТАБЕЛА 4. Учесталост депресије ST сегмента код испитаника обе групе.

TABLE 4. Rate of ST-segment depression in both groups of patients.

Депресија ST сегмента (%) ST-segment depression (%)	Група 1 Group 1 (n=44)	Група 2 Group 2 (n=33)	p
24 часа 24 hours	15 (34.1)	8 (24.2)	0.582
Дневни период Daytime	9 (20.4)	5 (15.1)	0.550
Ноћни период Nocturnal	9 (20.4)	5 (15.1)	0.550

ТАБЕЛА 5. Корелација између трајања хипоксемије и коморских аритмија и депресије ST сегмента.

TABLE 5. Correlation between duration of hypoxaemia and ventricular arrhythmias and ST-segment depression.

Параметар Parameter	24 часа 24 hours	Дневни период Daytime	Ноћни период Nocturnal
BEC	r 0.037	0.024	0.064
VPC	p 0.810	0.880	0.680
$BEC/ч$	r 0.100	0.109	-0.091
VPC/h	p 0.518	0.482	0.558
$BEC_{Lown} > 2$	r 0.079	0.175	0.045
$VPC_{Lown} > 2$	p 0.612	0.256	0.773
Депресија ST сегмента ST-segment depression	r 0.016	-0.03	0.004
	p 0.919	0.983	0.982

BEC – коморске екстрасистоле; r – Пирсонов коефицијент
 VPC – ventricular premature complex; r – Pearson's coefficient

ТАБЕЛА 6. Предиктори ноћне хипоксемије.

TABLE 6. Predictors of nocturnal hypoxaemia.

Параметар Parameter	B	SD	$Exp(B)$	p
$BEC/ч$ (ноћни период) VPC/h (nocturnal)	0.151	0.069	1.145	0.046
$BEC_{Lown} > 2$ (ноћни период) $VPC_{Lown} > 2$ (nocturnal)	0.144	0.118	0.355	0.001
$ESS > 6$	1.871	0.545	6.499	0.000

BEC – коморске екстрасистоле; ESS – Епвортова скала поспаности
 VPC – ventricular premature complex; ESS – Epworth sleepiness score

ДИСКУСИЈА

Током истраживања анализиран је налаз 24-часовног Холтер ЕКГ код болесника са инфарктом миокарда у односу на постојање интермитентне ноћне хипоксемије, добијене на основу истовремене пулсне оксиметрије. Према величини инфарктног подручја, процењеног на основу ЕКГ критеријума, активности ен-

зима и ехокардиографских показатеља, болесници с интермитентном ноћном хипоксемијом (група 1) се нису значајно разликовали од болесника код којих је хипоксемија изостала (група 2). У другим студијама нема података о овим параметрима инфаркта миокарда од којих би могла да зависи интермитентна ноћна хипоксемија.

Већа дневна поспаност болесника са ноћном хипоксемијом могла би да указује на поремећаје дисања током спавања [8]. Резултати ранијих студија су показали да постоји удруженост коронарне болести и десатурације оксигемоглобина изазване поремећајима дисања током спавања, али је мањи број истраживања обухватио болеснике с акутним инфарктом миокарда [13, 14]. Најмање вредности SpO_2 у току спавања (88,7%) забележене код наших болесника нешто су веће него код испитаника других студија, што се може објаснити чињеницом да болесници с инсуфицијенцијом рада срца, односно тежим обликом поремећаја дисања током спавања нису били укључени у наше истраживање [15-17]. Моу (*Moore*) и сарадници [16] су такође указали на повезаност поремећаја дисања током спавања са поремећајима ритма у коморама код болесника с коронарном болешћу. Наше испитивање је показало да је ноћна хипоксемија значајно и независно од других демографских и клиничких фактора повезана са сложеним аритмијама комора код болесника с недавним инфарктом миокарда.

Хипоксемија код испитаника наше студије је доказана коришћењем пулсне оксиметрије, једноставног, лако доступног и поузданог метода скрининга, нарочито за синдром опструктивне апнеје током спавања (OSAS), захваљујући високој сензитивности и специфичности. Многе студије су показале да се све благе и умерене десатурације оксигемоглобина могу открити пулсном оксиметријом [18, 19].

Наше истраживање није утврдило да постоји разлика у броју укупних BEC код болесника с инфарктом миокарда у односу на ноћну хипоксемију. Код испитаника с интермитентном хипоксемијом забележен је нешто већи максималан број $BEC/ч$ у току ноћи, за разлику од испитаника код којих је интермитентна ноћна хипоксемија изостала, мада не статистички значајно ($5,3 \pm 7,1$ према $2,4 \pm 2,5$; $p=0,084$). У студији Моуа и сарадника [16], у коју је укључено 239 болесника с нестабилном ангином пекторис, број $BEC/ч$ је био значајно већи код болесника с коронарним болестима и поремећајима дисања током спавања него код болесника код којих поремећаји дисања током спавања нису забележени (3,4 према 1,3; $p<0,05$). Већи број $BEC/ч$ у току ноћи код наших болесника с хипоксемијом, у поређењу с резултатима Моуа и сарадника, може се објаснити укидањем терапије 48 часова пред укључење у испитивање. Према резултатима студије Галацијус-Јенсенове (*Galatius-Jensen*) и сарадника [20], поремећаји ритма коморског порекла били су удружени са (истовременом) хипоксемијом код болесника са поремећајима дисања током спавања и инфарктом миокарда у акутној фази.

Ако се посматра учесталост сложених BEC_{Lown} скале > 2 , код испитаника наше студије уочава се сличност у обе групе независно од утврђене интермитентне хипоксемије, како у анализираном периоду од 24

часа, тако и током дневног интервала. У ноћном периоду забележено је да сваки четврти болесник с интермитентном хипоксемијом има ВЕС *Low* скале >2 (25% према 0%; $p=0,002$). Према резултатима других студија које нису обухватиле посебно болеснике с коронарном болешћу, већ само испитанике са OSAS, преваленција појединачних ВЕС била је у интервалу 20-67%, а комплексних коморских екстрасистола 3,9-60% [21]. Веће учесталости аритмија које су објавили други истраживачи односе се на болеснике са тежим обликом десатурације оксигемоглобина [22-24].

Учесталост нових исхемијских догађаја код испитаника наше студије није зависио од ноћне хипоксемије, мада се у неким студијама наводи веза депресије ST сегмента са смањењем SpO_2 [25]. Трајање хипоксемије није утицало значајно на број и сложеност аритмија комора, нити на нове исхемијске догађаје.

Учестали напади ноћне хипоксемије, повезани са повећањем симпатичке активности и смањењем осетљивости барорефлекса уз сложене хемодинамске промене, укључујући и промене притиска у грудима током спавања, могу допринети патогенези ектопијске активности и исхемије миокарда [1, 5, 26]. Други механизми, као што су поремећаји ендотелне функције, оксидативни стрес, повећана агрегација и активација тромбоцита, као и смањена фибринолитичка активност, такође се могу покренути за време интермитентне хипоксемије [5, 27, 28].

ЗАКЉУЧАК

Наши резултати су показали повезаност учестале ноћне хипоксемије и сложених аритмија комора код болесника с инфарктом миокарда. Надамо се да ће се наставити обимнија истраживања која проучавају утицај ноћне десатурације, односно хипоксемије изазване поремећајима дисања током спавања на исхемијску болест срца.

ЛИТЕРАТУРА

- Weiss JW, Launois SH, Anand A, et al. Cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea. *Prog Cardiovasc Dis* 1999; 41:367-76.
- Shahar E, Whitney C, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:19-25.
- Horne R. Arousal mechanisms and autonomic consequences. In: Pack A, editor. *Sleep Apnea. Pathogenesis, Diagnosis and Treatment*. New York, Basel: Marcel Dekker; 2002. p.179-216.
- Weiss JW, Launois SH, Anand A. Cardiorespiratory changes in sleep-disordered breathing. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000. p.853-68.
- Nieto FJ, Herrington DM, Redline S, Benjamin EJ, Robbins JA. Sleep apnea and markers of vascular endothelial function in a large community sample of older adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169(3):354-60.
- Leung R, Bradley D. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:2147-65.
- Antman Em, Braunwald E. Acute myocardial infarction. In: Braunwald E, Zipes D, Libby P, editors. *Heart Disease, Textbook of Cardiovascular Medicine*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2001. p.1114-231.
- Johns MW. A new method of measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991; 14:540-45.
- Shiller N, Shah PM, Crawford M, et al. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on quantitation of two-dimensional echocardiograms. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiography* 1989; 2:358-67.
- Kraicz H, Caidahl K, Samuelsson A, et al. Impairment of vascular endothelial function and left ventricular filling: Association with the severity of apnea-induced hypoxemia during sleep. *Chest* 2001; 119(4):1085-91.
- ACC/AHA/ACM-ASIM Guidelines for the Exercise Testing. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 1997; 33(1):260-315.
- Penčić-Popović B. *Elektrokardiografske promene u toku intermitentne hipoksemije za vreme spavanja u bolesnika sa koronarnom bolešću [doktorska disertacija]*. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2003. p.21-69.
- Cilli A, Tatlicioğlu T, Kokturk O. Nocturnal oxygen desaturation in coronary artery disease. *Jpn Heart J* 1999; 40(1):23-9.
- Hayashi M, Fujimoto K, Urushibata K, et al. Nocturnal oxygen desaturation correlates with the severity of coronary atherosclerosis in coronary artery disease. *Chest* 2003; 124(3):936-41.
- Tkacova R, Rankin F, Fitzgerald F, et al. Effects of continuous positive airway pressure on obstructive sleep apnea and left ventricular afterload in patients with heart failure. *Circulation* 1998; 98: 2269-75.
- Moore T, Franklin K, Wiklund U. Cardiac rhythm in patients with sleep disordered breathing and coronary artery disease. *Scand Cardiovasc J* 2000; 34:272-6.
- Schafer H, Koehler U, Ploch T, et al. Sleep related myocardial ischemia and sleep structure in patients with obstructive sleep apnea and coronary heart disease. *Chest* 1997; 111:387-93.
- Pepperell J, Davies J, Stradling J. Sleep studies for sleep apnoea. *Physiol Meas* 2002; 23:39-74.
- Rodriguez GM, deLucas RP, Sanchez MJ. Usefulness of the visual analysis of night oximetry as a screening method in patients with suspected clinical obstructive sleep apnea syndrome. *Bronconeumol* 1996; 32(9):437-41.
- Galatius-Jensen S, Hansen J, Rasmussen V, et al. Nocturnal hypoxemia after myocardial infarction: association with nocturnal myocardial ischemia and arrhythmias. *Br Heart J* 1994; 72:23-30.
- Gillis A. Cardiac arrhythmias. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000. p.1014-29.
- Flemons WW, Remmers JE, Gillis AM. Sleep apnea and cardiac arrhythmias: is there a relationship? *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 618-21.
- Miller WP. Cardiac arrhythmias and conduction disturbances in sleep apnea syndrome. *Am J Med* 1982; 73:317-21.
- Donne R, Eslami S, Mancini D, et al. Nocturnal cardiac rhythm disturbances in obstructive sleep apnoea syndrome. 12th ERS Annual Congress, Sweden. *Eur Resp J* 2002; 20(38S):293.
- Moe T, Franklin KA, Wiklund U, et al. Sleep-disordered breathing and myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Chest* 2000; 117(6):1597-602.
- Penzel T, Kantelhardt JW, Lo CC, et al. Dynamics of heart rate and sleep stages in normals and patients with sleep apnea. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28(1):S48-53.
- von Kanel R, Dimsdale JE. Hemostatic alterations in patients with obstructive sleep apnea and the implications for cardiovascular disease. *Chest* 2003; 124(5):1956-67.
- Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA* 2003; 290(14):1906-14.

MYOCARDIAL INFARCTION AND NOCTURNAL HYPOXAEMIA

Biljana PENČIĆ¹, Milica DEKLEVA¹, Vera ĆELIĆ¹, Zorica RAŠIĆ²¹Clinical Centre "Dr Dragiša Mišović" – Dedinje, Belgrade; ²Clinical Centre "Zemun", Belgrade

Introduction There is an increased risk of cardiovascular morbidity and mortality in patients with nocturnal intermittent hypoxaemia.

Objective The aim of this study was to evaluate the influence of nocturnal hypoxaemia on ventricular arrhythmias and myocardial ischaemia in patients with myocardial infarction (MI).

Method We studied 77 patients (55.8±7.9 years) with MI free of complications, chronic pulmonary diseases, abnormal awake blood gases tension. All patients underwent overnight pulse oximetry and 24-hour electrocardiography. Patients were divided into two groups according to nocturnal hypoxaemia. Total number of ventricular premature complex (VPC); maximal VPC/h; incidence of VPC Lown class>2 and occurrence of ST-segment depression were analysed for nocturnal (10 PM to 6 AM), daytime (6 AM to 22 PM) periods and for the entire 24 hours.

Results Both groups were similar in age, gender, standard risk factors, myocardial infarction size and did not differ in VPC during the analysed periods. The number of nocturnal maximal VPC/h was insignificantly greater in group 1 (with hypoxaemia)

compared to group 2 (without hypoxaemia), ($p=0.084$). Maximal VPC/h did not differ significantly either for daytime or for 24 hours among the groups. Nocturnal VPC Lown>2 were significantly more frequent in group 1 (25% vs 0%, $p=0.002$). The incidence of VPC Lown>2 was similar during the daytime, and during 24 hrs in both groups. Occurrence of ST-segment depression did not differ between groups 1 and 2.

Conclusion Nocturnal hypoxaemia was associated with complex nocturnal ventricular arrhythmias in patients with MI.

Key words: myocardial infarction; hypoxaemia; arrhythmia

Biljana PENČIĆ
Kardiološko odeljenje
Kliničko-bolnički centar „Dr Dragiša Mišović“ – Dedinje
Heroja Milana Tepića 1, 11000 Beograd
Tel.: 011 2677 122
Faks: 011 2667 029
E-mail: pencic@yubc.net

ИСПИТИВАЊЕ УТИЦАЈА СТАРОСТИ И НАСТАНКА МЕНОПАУЗЕ НА ЛИПИДНИ СТАТУС, ОКСИДАЦИЈУ *LDL* ЧЕСТИЦА И С-РЕАКТИВНИ ПРОТЕИН КОД ЗДРАВИХ ЖЕНА

Зорица ЧАПАРЕВИЋ, Нада КОСТИЋ

Ендокринолошко одељење, Клиника за интерну медицину, Клиничко-болнички центар
„Др Драгиша Мишовић” – Дедиње, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Атерогени профил липида је значајан фактор ризика за развој атеросклерозе код жена у менопаузи. Повишени нивои малих, густих *LDL* честица које су подложне оксидацији, као и повишени нивои показатеља запаљења такође су удружени с повећаним ризиком за развој атеросклерозе.

Циљ рада Циљ рада је био да се испита утицај старости и настанка менопаузе на липидни статус, оксидацију *LDL* честица и С-реактивни протеин (*CRP*) код здравих жена.

Метод рада Испитано је 97 здравих жена, сврстаних у три групе према старости (група 1: 15 жена млађих од 45 година; група 2: 62 жене старе 46-55 година; група 3: 20 жена старих 56-65 година) и према периоду менопаузе (73 жене у менопаузи и 24 жене у пременопаузи). Критеријуми за искључење из студије били су: дијабетес, гојазност, артеријска хипертензија, исхемијска болест срца, цереброваскуларна обољења. Ниједна испитаница није никада узимала естропрогестагене. Одређивање су вредности конвенционалних липида, оксидисаног *LDL* (*Ox-LDL*) холестерола и *CRP*.

Резултати Код испитаница групе 3 забележене су статистички значајно веће вредности укупног и *LDL* холестерола ($p < 0,01$) него код испитаница групе 1. Статистички значајно повећање нивоа *Ox-LDL* холестерола ($p < 0,05$) и *CRP* ($p < 0,01$) уочено је код испитаница групе 3. Вредности триглицерида и *HDL* холестерола биле су приближно исте у све три групе, али је код 51% жена вредност *HDL* холестерола била мања од $1,3 \text{ mmol/l}$. Код жена у менопаузи статистички значајно веће вредности ($p < 0,05$) добијене су за укупни и *LDL* холестерол и за *CRP*, док се вредности *Ox-LDL* холестерола нису значајно разликовале. Студија је показала позитивну корелацију између старости и повишених вредности *Ox-LDL* холестерола ($p < 0,01$) и *CRP* ($p < 0,01$). Утврђена је статистички значајна позитивна корелација *Ox-LDL* холестерола са *CRP* ($p < 0,01$). Код жена у менопаузи такође је забележена позитивна корелација *Ox-LDL* холестерола са *CRP* ($r = 0,6296$; $p < 0,01$), док код жена у пременопаузи није било значајне корелације.

Закључак Код здравих жена старих 56-65 година значајно су повишене вредности укупног, *LDL* и *Ox-LDL* холестерола и *CRP*. Код жена у менопаузи вредности укупног и *LDL* холестерола, као и *CRP* значајно су повишене у односу на жене у пременопаузи. Наведени резултати сугеришу неопходност примарне превенције жена ради смањења ризика од кардиоваскуларних обољења.

Кључне речи: липиди; оксидисани *LDL* (*Ox-LDL*) холестерол; *CRP*; старост; менопауза; здраве жене

УВОД

Атеросклероза и болести које су њена последица су водећи узрок смртности одраслих људи у скоро свим земљама света, а нарочито у земљама у развоју и транзицији [1]. Када се разматрају фактори ризика за развој атеросклерозе, неизоставно се разматра улога старости и пола. Многе епидемиолошке студије су показале да код младих и „здравих” људи увелико постоје атеросклерозни плакови у коронарним артеријама. Поремећај у метаболизму липида и атеросклерозу свакако повезује и повећање преваленције са старашћу [2]. Током репродуктивног периода кардиоваскуларни систем жене је под заштитом полних стероида – естропрогестагена [3, 4]. Још је студија *PROCAM* [5], која је обухватила око 6.000 жена просечне старости од 30 до 48 година, показала да је инциденција кардиоваскуларних болести мања код жена у пременопаузи него код мушкараца. Изузетак су жене које су биле на контрацептивној терапији и младе жене пушачи. Са менопаузом се повећава ризик за развој кардиоваскуларних болести, и то прилично нагло [6, 7]. У том животном периоду код жена се чешће јављају неки „класични” фактори ризика, као што су гојазност и хипертензија, али се мења и метаболизам ли-

пида [8]. У менопаузи долази до снижења нивоа полних хормона, што уз друге чиниоце код жена старијих од 50 година повећава могућност настанка кардиоваскуларних болести за 50%, а до смртог исхода доводи код 30% њих [9].

Утицај естрогена на метаболизам липида је несумњив, како у физиолошком стању зависном од животног доба, тако и у патолошким стањима. Естрогени стимулишу синтезу триглицерида у јетри и смањују активност хепатичне триглицеридне липазе (*HTGL*), као и активност липопротеинске липазе (*LPL*). Због оваквог дејства, естрогени доводе до повећаног ендогеног стварања триглицерида и *VLDL*, а смањеног уклањања ових честица из циркулације. Естрогени повећавају ниво *HDL* холестерола, и то претежно протективне *HDL-2* субпопулације, јер је катаболизам *HDL* успорен услед смањене активности већ поменуте *HTGL*. Наиме, она стимулише прелазак *HDL-2* у *HDL-3* [10]. Естрогени такође повећавају синтезу протеина у јетри, као и апопротеина А, који улази у састав *HDL*. Они имају повољан ефекат и на ниво атерогених *LDL* честица [11]. Наиме, показано је да естрогени повећавају стварање специфичних *LDL* рецептора на ћелијама, а тиме и уклањање ових честица из крви. Они истовремено смањују и актив-

ност *LPL*, па долази до мањег преласка *VLDL* преко *IDL* у *LDL*. Резултат је смањење нивоа *LDL* у циркулацији под дејством естрогена. Ови стероиди смањују оксидацију *LDL* честица највероватније тако што делују на хелије ендотела и повећавају ослобађање антиоксидантних супстанци [12, 13].

Смањење нивоа естрогена у менопаузи доводи до разних поремећаја у метаболизму липида који се нарочито огледају у снижењу нивоа *HDL-2* честица, повећању нивоа триглицерида и *LDL* холестерола [14]. Урађена су и истраживања која показују да је у менопаузи профил липида атероген превасходно због хипоестрогенемије, независно од старости и индекса телесне масе (*BMI*) [7]. Тако се делимично може објаснити и мањи ризик за настанак кардиоваскуларних болести у репродуктивном периоду у односу на менопаузу.

ЦИЉ РАДА

Циљ студије је био да се испитају липидни статус, оксидација *LDL* честица и *C*-реактивног протеина (*CRP*) код здравих жена у различитом животном добу, с акцентом на период менопаузе.

МЕТОД РАДА

Студијом је обухваћено 97 здравих жена испитаних у ендокринолошкој амбулантни Клинике за интерну медицину Клиничко-болничког центра „Др Драгиша Мишовић” у Београду. Све испитанице су сврстане у три групе према старости (група 1: 15 жена млађих од 45 година; група 2: 62 жене старе 46-55 година; група 3: 20 жена старих 56-65 година) и две групе према постојању или изостанку менопаузе (пременопаузна група: 24 жене старе 37-51 годину; менопаузна група: 73 жене старе 47-64 године). Критеријуми за искључење из испитивања били су: дијабетес, гојазност (*BMI* већи од 30 kg/m^2), артеријска хипертензија, исхемијска болест срца, поремећаји ритма рада срца, цереброваскуларна обољења, хипотиреоза, хипертиреоза, тешка инсуфицијенција јетре и бубрега. Ниједна испитаница никада није узимала естропрогестагене. Протокол испитивања је одобрио Етички комитет КБЦ „Др Драгиша Мишовић”.

Крв за одређивање гликемије, укупног, *HDL*, *LDL* и оксидисаног *LDL* (*Ox-LDL*) холестерола, триглицерида и *CRP* узимана је у осам часова ујутро. Ове анализе су обављене у Биохемијској лабораторији КБЦ „Др Драгиша Мишовић”. Укупни холестерол и триглицериди су мерени ензимским методом на апарату *Abbott spectrum*. За рад је коришћен комерцијални реагенс *Serbolab*. Ниво *LDL* холестерола је одређен према Фридвалдовој (*Friedwald*) формули, а ниво *HDL* холестерола после преципитације хиломикрона, *LDL* и *VLDL* са додатком фосфоволфрамске киселине и јона магнезијума. Ниво *Ox-LDL* холестерола је мерен тестом *ELISA* (директна сендвич-техника са два моноклонска антитела против одвојених антигенских детерминанти на молекулу оксидисаног молекула аполипопротеина). За рад је коришћен комерцијални тест *ELISA* (*Mercodia AB, Uppsala, Sweden*). Референтне вредности за *Ox-LDL* холестерол су 26-117 *IU/l*. Гликемија је одређивана глукозооксидазним методом, кинетичким ензимским методом, на апарату *Abbott spectrum*. За рад је коришћен комерцијални реагенс *Serbolab*. Вредности *CRP* су одређиване хемилуминисцентним методом на апарату *Immolute-DPC*.

Статистичка обрада података вршена је помоћу програмског пакета *SPSS 10.0*. Коришћени су Студентов *t*-тест и Ман-Витнијев (*Mann-Whitney*) *U*-тест. Корелације су одређиване мултиплом регресивном анализом.

РЕЗУЛТАТИ

У табели 1 су приказани резултати испитиваних параметара код жена сврстаних у три групе према старости. Вредности *BMI* и гликемије нису се значајно разликовале у испитиваним групама. Вредности укупног и *LDL* холестерола биле су статистички значајно веће у групи 3 него у групи 1 ($p<0,01$). Такође је забележена статистички значајна разлика у вредностима укупног и *LDL* холестерола између група 1 и 2 ($p<0,05$), док се у групама 2 и 3 вредности укупног и *LDL* холестерола нису значајно разликовале. Није утврђена статистички значајна разлика за *HDL* холестерол и триглицериде нити у једној испитиваној групи. Вредности *Ox-LDL* холестерола биле су највеће код испитаница групе 3 са статистички значајном

ТАБЕЛА 1. Клинички и биохемијски параметри испитаница према старости.

TABLE 1. Clinical and biochemical parameters in women dependent on age.

Параметар Parameter	Група 1 Group 1 (n=15)	Група 2 Group 2 (n=62)	Група 3 Group 3 (n=20)
Старост (године) / Age (years)	40.46±3.92	50.98±2.26	59.20±2.76
<i>BMI</i>	24.81±1.49 kg/m^2	25.46±1.86 kg/m^2	25.18±1.79 kg/m^2
Гликемија / Blood glucose	4.84±0.45 mmol/l	5.04±0.36 mmol/l	5.10±0.38 mmol/l
Укупни холестерол / Total cholesterol	5.38±1.34 mmol/l	6.03±1.09 mmol/l *	6.09±0.96 mmol/l **
<i>HDL</i> холестерол / <i>HDL</i> cholesterol	1.19±0.14 mmol/l	1.28±0.35 mmol/l	1.26±0.19 mmol/l
<i>LDL</i> холестерол / <i>LDL</i> cholesterol	3.34±1.20 mmol/l	4.13±0.97 mmol/l **	4.08±0.81 mmol/l **
Триглицериди / Triglycerides	1.62±0.94 mmol/l	1.63±1.03 mmol/l	1.68±0.84 mmol/l
<i>Ox-LDL</i> холестерол / <i>Ox-LDL</i> cholesterol	77.66±21.21 IU/l	95.64±44.64 IU/l	107.85±49.43 IU/l *
<i>CRP</i>	0.51±0.33 mg/ml	1.41±1.28 mg/ml	2.02±1.82 mg/ml **

Све вредности су статистички значајно различите у односу на групу 1: * $p<0,05$; ** $p<0,01$; * $p<0,05$; ** $p<0,01$
All values are statistically significantly different compared with Group 1: * $p<0,05$; ** $p<0,01$; * $p<0,05$; ** $p<0,01$

разликом у односу на групу 1 ($p<0,5$). Вредности *CRP* биле су највеће у групи 3 са статистички значајном разликом у односу на групу 1 ($p<0,01$).

У табели 2 су приказани резултати испитиваних параметара код жена сврстаних у две групе према постојању менопаузе. Вредности укупног и *LDL* холестерола, као и *CRP* су биле статистички значајно веће код жена у менопаузи ($p<0,05$), док су вредности *Ox-LDL* холестерола такође биле веће код ових испитаница, али без статистички значајне разлике.

Анализирана је корелација између свих испитиваних параметара и утврђено је да је постојала позитивна корелација старости са *Ox-LDL* холестеролом ($r=0,3135$; $p<0,01$) и *CRP* ($r=0,3817$; $p<0,01$). Такође је забележена статистички значајна позитивна корелација *Ox-LDL* холестерола са *CRP* ($r=0,680$; $p<0,01$). Вредности *Ox-LDL* холестерола су биле у позитивној корелацији са *CRP* у групи 2 ($r=0,380$; $p<0,01$), као и у групи 3 ($r=0,002$; $p<0,01$). Код жена у менопаузи такође је забележена позитивна корелација ова два параметра ($r=0,296$; $p<0,01$), док код жена у пременопаузи значајне корелације није било.

ДИСКУСИЈА

У номенклатури липида холестерол је привукао највећу пажњу због јасне везе с напредном атеросклерозом и кардиоваскуларним болестима. Постигнут је консензус око тога да се холестерол означи водећим чиниоцем ризика за настанак болести коронарних артерија [15-17]. Пионирска истраживања Брауна (*Brown*) и Голдстајна (*Goldstein*) [18], добитника Нобелове награде за физиологију и медицину 1985. године, довела су до открића *LDL* рецептора и препознавања липопротеина мале густине (*low density lipoprotein* – *LDL*) као липидне честице која у највећој мери доприноси развоју атеросклерозе.

ТАБЕЛА 2. Клинички и биохемијски параметри испитаница према постојању менопаузе.

TABLE 2. Clinical and biochemical parameters in women dependent on menopause.

Параметар Parameter	Пременопаузна група Premenopausal group (n=24)	Менопаузна група Menopausal group (n=73)
Старост (године) Age (years)	43.83±4.45	53.54±4.17
<i>BMI</i>	24.86±1.37 kg/m ²	25.48±1.90 kg/m ²
Гликемија Blood glucose	4.55±0.35 mmol/l	5.20±0.25 mmol/l
Укупни холестерол Total cholesterol	5.62±1.39 mmol/l	6.05±1.00 mmol/l*
<i>HDL</i> холестерол <i>HDL</i> cholesterol	1.23±0.22 mmol/l	1.27±0.32 mmol/l
<i>LDL</i> холестерол <i>LDL</i> cholesterol	3.66±1.20 mmol/l	4.11±0.91 mmol/l*
Триглицериди Triglycerides	1.52±0.82 mmol/l	1.68±1.02 mmol/l
<i>Ox-LDL</i> холестерол <i>Ox-LDL</i> cholesterol	76.54±23.90 IU/l	101.36±46.64 IU/l
<i>CRP</i>	0.71±0.73 mg/ml	1.72±1.51 mg/ml*

* $p<0,05$; ** $p<0,01$

Циљ наше студије је био да откријемо да ли постоје поремећаји липидног статуса и у којем старосном добу жене су најизраженији, с акцентом на период менопаузе, као и да ли постоји корелација са параметрима оксидантног стреса (*Ox-LDL*) и запаљења (*CRP*). Посматрањем липидног статуса код жена, резултати испитивања су показали да после 45. године вредности укупног и *LDL* холестерола почињу да се повећавају, али да је то повећање значајно нарочито после 56. године. Анализом липидног статуса жена у менопаузи показано је да су вредности укупног и *LDL* холестерола биле значајно веће у том периоду, што је у сагласности и са подацима из литературе [19-22].

Студија здравих жена (*The Healthy Women Study*) [23] је показала позитивну корелацију између атеросклерозних плакова и повећаних вредности *LDL* холестерола, триглицерида, инсулина, *BMI* и висине систолног притиска, док је забележена обрнута корелација између *HDL* холестерола и кардиоваскуларних болести. Резултати наше студије нису показали значајност разлика у вредностима триглицерида и *HDL* холестерола код свих испитаница. Триглицериди су иначе код жена осетљивији предиктор будућег развоја коронарне болести [24] него код мушкараца. Наиме, хипертриглицеридемија је удружена са сниженим нивоом *HDL* холестерола и повишеним нивоом малих густих и врло атерогених *LDL* честица [25]. Хелсиншка студија (*Helsinki Heart Study*) [26] и студија *PROCAM* [5, 27] су показале да је хипертриглицеридемија не само у узрочној вези с исхемијском болести срца, већ и независан чинилац ризика овог обољења. Студија *PROCAM* је показала да, осим укупног и *LDL* холестерола, повишен ниво триглицерида повећава инциденцију инфаркта миокарда чак и када је ниво *LDL* холестерола нормалан. Према подацима Фрамингамске студије [28], код жена са сниженим нивоом *HDL* холестерола ($<1,30$ mmol/l) значајно и вишеструко повећање инциденције коронарне болести је веће када је ниво триглицерида нормалан, а нарочито ако је повишен. Лонгитудинална анализа студије *PROCAM* [5] указује на то да *HDL* холестерол има највећу предиктивну вредност. Обрнута корелација између *HDL* холестерола и кардиоваскуларних болести забележена је не само код мушкараца, већ и код жена. Према резултатима ове студије, код 19,8% жена је утврђен ниво *HDL* холестерола нижи од 1,3 mmol/l, док је хипертриглицеридемија забележена код 4,2% жена. Наше испитивање је показало да, и поред тога што се испитанице нису разликовале према вредностима *HDL* холестерола, вредности ниже од 1,3 mmol/l утврђене су код 51% њих, што јасно указује на то да је код половине испитаних жена био повећан ризик за настанак кардиоваскуларних обољења. Кампањоли (*Campagnoli*) и сарадници [29] сматрају да је смањена вредност *HDL* холестерола најбољи предиктор ризика за кардиоваскуларна обољења код жена које не примају естропрогестагене.

Од интереса је било бележење вредности *Ox-LDL* холестерола и *CRP* код жена, јер главно место у иницијацији дисфункције ендотела представља модификација *LDL* честице у облику оксидантно модификоване *LDL* честице (*Ox-LDL*) [30]. Оксидантна модификација *LDL* честице углавном се одвија у зиду крв-

ног суда, где се налази већа количина редокс-активних метала ослобођених из циркулишућих антиоксиданса у условима оксидантног стреса [31]. *Ox-LDL* холестерол може бити кључни антиген који доводи до запаљења артеријске интимае, што је једна је од главних одлика атеросклерозе. Сматра се да акумулација, агрегација и оксидантна модификација *LDL* честице играју важну улогу у активирању запаљенских процеса који подстичу стварање атеросклерозних лезија. Повећани нивои *Ox-LDL* холестерола указују на то да је процес развоја атеросклерозе убрзан и да одређивање вредности овог холестерола може бити од великог значаја за рано откривање овог обољења [32-35]. У нашој студији највише вредности *Ox-LDL* холестерола забележене су код жена старијих од 56 година (група 3). Када је реч о вредности *Ox-LDL* холестерола жена у периоду менопаузе, иако је ниво *Ox-LDL* холестерол био виши у том периоду, није било значајне разлике у односу на жене у пременопаузи.

Многе студије су показале да су и повишени нивои *CRP* у серуму удружени с повећаним ризиком за напредовање атеросклерозног процеса и за исхемијску болест срца [36-39]. Ридкер (*Ridker*) и сарадници [40] су уочили да се код здравих жена с повишеним вредностима *CRP* исхемијска болест срца јавља два пута чешће, чак и онда када су им вредности холестерола нормалне. Раније поменута Студија здравих жена (*The Healthy Women Study*) [23] показала је да је повишен ниво *CRP* у вези са другим факторима који повећавају ризик за настанак исхемијске болести срца код жена, као што су старост, пушење цигарета, низак ниво *HDL* холестерола, вредности *BMI* и повишен крвни притисак. Повећање вредности *CRP* код испитаница у нашем истраживању бележи се после 45. године, да би највеће вредности достигле после 56. године. С обзиром на то да системски одговор на запаљење доводи до повећане оксидантне модификације *LDL* холестерола [41, 42], то и објашњава да је у групама жена код којих је ниво *CRP* био повишен и вредност *Ox-LDL* холестерола највећа. Наша студија је показала позитивну корелацију између старости и повишених вредности *Ox-LDL* холестерола и *CRP*. Такође је утврђена позитивна корелација *Ox-LDL* холестерола са *CRP*, нарочито код жена старијих од 56 година.

Резултати нашег испитивања су јасно показали да се са старашћу, а нарочито у периоду менопаузе, мења липидни статус у правцу атерогеног липидног профила, што повећава ризик за развој кардиоваскуларних болести. Такође, вредности показатеља оксидантног стреса (*Ox-LDL* холестерол) и запаљења (*CRP*) се повећавају са старашћу и нарочито са настанком менопаузе. Због тога је неопходно правовремено откривање поремећаја липидног статуса, показатеља оксидантног стреса и запаљења, као најефикаснија и најјефтинија мера превенције исхемијске болести срца, чије је лечење веома скупо а исход неизвесан [43].

Примена хормонске супституционе терапије (ХСТ), тј. примена естрогена или комбинације естрогена и прогестагена, могла би имати протективни ефекат за кардиоваскуларне болести код жена [44]. Естрогенска супституција може да смањи развој кардиоваскуларних обољења и за 50%, али је потребно да се смањи ни-

во *LDL* холестерола за 35% или више. Естрогени ипак не смањују тако интезивно ниво *LDL* холестерола, па је њихов заштитни ефекат вероватно последица и неких других деловања, можда директно на коронарне крвне судове, миокард или аорту. Дугорочна плацебо контролисана студија *HERS* [45] није доказала смањење кардиоваскуларног морталитета код жена на ХСТ, чак је и тромбоемболијских компликација било више. У студији *WHI* (*Women's Health Initiative*) [46] се испољио неповољан ефекат ХСТ на исхемијску болест срца. Данас се ХСТ, и поред позитивног ефекта на липидни статус, не препоручује у превенцији исхемијске болести срца жена у менопаузи [47]. Ипак, дефинитивни ставови се тек очекују за неколико година, док се не заврши неколико великих студија.

Примена статина у лечењу поремећаја липида у менопаузи је такође значајна, нарочито ако су повећане вредности *LDL* и *Ox-LDL* холестерола [48]. Разлози за примарну превенцију заснивају се на многим подацима о повезаности повишених вредности *LDL* холестерола и повећаног ризика за исхемијску болест срца и импресивном броју клиничких и експерименталних података који показују да смањење нивоа *LDL* холестерола успорава напредовање атеросклерозе и може да доведе од регресије атеросклерозне лезије. Статини, осим тога што смањују атерогене липидне потфракције, доводе до побољшања и рестаурације функције ендотела, повећавају стабилност атеросклерозног плака, показују антиоксидантно дејство (смањење осетљивости *LDL* честица према слободним радикалима) и антиинфламаторно деловање изражено у смањењу нивоа *CRP*. Од многих студија које су укључиле велики број испитаница на терапији статинима најзначајније су *4S* (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*) [49] и *CARE* (*Cholesterol and Recurrent Events*) [50], које су показале смањење кардиоваскуларног морталитета жена. Тренутно су у току још неке студије о примени статина које ће дати још боље одговоре на питање да ли су статини лек избора како у секундарној, тако и у примарној превенцији кардиоваскуларних болести и код жена у менопаузи.

ЗАКЉУЧАК

Код здравих жена старих 56-65 година значајно су повишене вредности укупног, *LDL* и *Ox-LDL* холестерола и *CRP*. Код жена у менопаузи вредности укупног и *LDL* холестерола, као и *CRP* значајно су веће него код жена у пременопаузи. Наведени резултати сугеришу неопходност примарне превенције жена ради смањења ризика за настанак кардиоваскуларних обољења.

ЛИТЕРАТУРА

1. Thom T, Haase N, Rosamond W, et al. Heart disease and stroke statistics – 2006 update: A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2006; 113:e85- e151.
2. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation* 2006; 113:791-8.
3. Barrett-Connor E. Sex differences in coronary heart disease. Why are women so superior? The 1995 Ancel Keys Lecture. *Circulation* 1997; 95:252-64.

4. Kyker KA, Limacher MC. Gender differences in the presentation and symptoms of coronary artery disease. *Curr Womens Health Rep* 2002; 2:115-9.
5. Assman G, Schulte H. PROCAM Study. Zurich: Panscientia Verlag; 1986. p.87-121.
6. Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1987; 316:1105-10.
7. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen and progestin in healthy postmenopausal women-principal results from the women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:321-3.
8. Stevenson JC, Crook D, Godsland IF. Effects of age and menopause on lipid metabolism in healthy women. *Atherosclerosis* 1993; 98:83-90.
9. Do KA, Green A, Guthrie JR, Dudley EC, Burger HG, Dennerstein LC. Longitudinal study of risk factors for coronary heart disease across the menopausal transition. *Am J Epidemiol* 2000; 151:584-93.
10. Gardner CD, Tribble DL, Young DR, Ahn D, Fortmann SP. Population frequency distributions of HDL, HDL(2), and HDL(3) cholesterol and apolipoproteins A-I and B in healthy men and women and associations with age, gender, hormonal status, and sex hormone use the Stanford Five City Project. *Prev Med* 2000; 31:335-45.
11. Jayachandran M, Miller VM. Mechanisms of estrogenic vascular protection. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 290(2):H507-H508.
12. Sack MN, Rader DJ, Cannon RO. Oestrogen and inhibition of oxidation of low-density lipoproteins in postmenopausal women. *Lancet* 1994; 343:269-70.
13. Clemente C, Caruso MG, Berloco P, et al. Antioxidant effect of short-term hormonal treatment in postmenopausal women. *Maturitas* 1999; 31:137-42.
14. The Writing Group for the PEPI Trial: Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1995; 273:199-208.
15. Castelli WP, Anderson K, Wilson PWF, Levy D. Lipids and risk of coronary heart disease: the Framingham Study. *Ann Epidemiol* 1992; 2:23-8.
16. Verschuren WNM, Jacobs RD, Bloemberg BMP, et al. Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year follow-up of the seven countries. *JAMA* 1995; 274:131-6.
17. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Multiple Risk Factor Intervention Trial. Risk factor changes and mortality results. *JAMA* 1982; 248:1465-77.
18. Brown MS, Goldstein JL. How LDL receptors influence cholesterol and atherosclerosis. *Sci Am* 1984; 251:58-67.
19. Blake GJ, Otvos JD, Rifai N, Ridker PM. Low-density lipoprotein particle concentration and size as determined by nuclear magnetic resonance spectroscopy as predictors of cardiovascular disease in women. *Circulation* 2002; 106:1930-7.
20. Carr MC, Kim KH, Zambon A, et al. Changes in LDL density across the menopausal transition. *J Investig Med* 2000; 48:245-50.
21. Meagher E. Addressing cardiovascular disease in women: focus on dyslipidemia. *J Am Board Fam Med* 2004; 17(6):424-37.
22. Bittner V. Perspectives on dyslipidemia and coronary heart disease in women. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(9):1628-35.
23. Mackey RH, Kuller LH, Sutton-Tyrrell K, Evans RW, Holubkov R, Matthews KA. Hormone therapy, lipoprotein subclasses, and coronary calcification: The Healthy Women Study. *Arch Intern Med* 2005; 165:510-5.
24. Avins AL, Neuhaus JM. Do triglycerides provide meaningful information about heart disease risk? *Arch Intern Med* 2000; 160:1937.
25. Djerić M. Trigliceridi i ateroskleroza. *Med Pregl* 2002; LV(3-4):85-8.
26. Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987; 317:1237-4.
27. Assmann G. Lipid metabolism: disorders and coronary heart disease. Assmann G, editor. Munich: MMV Medizin Verlag; 1993. p.141-86.
28. Castelli WP. Epidemiology of triglycerides: a view from Framingham. *Am J Cardiol* 1992; 70:3H-9H.
29. Campagnoli C, Colombo P, De Aloysio D. Positive effects on cardiovascular and breast metabolic markers of oral estradiol and dydrogesterone in comparison with transdermal estradiol and norethisterone acetate. *Maturitas* 2002; 41:299-311.
30. Witztum JL. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet* 1994; 344:793-5.
31. Steinberg D, Witztum JL. Is the oxidative modification hypothesis relevant to human atherosclerosis? Do the antioxidant trials conducted to date refute the hypothesis? *Circulation* 2002; 105:2107-11.
32. Holvoet P, Mertens A, Verhamme P, et al. Circulating oxidized LDL is a useful marker for identifying patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21:844-8.
33. Toshima S, Hasegawa A, Kurabayashi M, et al. Circulating oxidized low density lipoprotein levels: a biochemical risk marker for coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:2243-7.
34. Shimada K, Mokuno H, Matsunaga E, et al. Circulating oxidized low-density lipoprotein is an independent predictor for cardiac event in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2004; 174:343-7.
35. Zamaklar M, Lalic K, Rajkovic N, Trifunovic D, Dragasevic M, Popovic L, Draskovic D, Lalic N, Jotic A, Vasovic O, Lukic L, Milicic T, Potpara T. Oxidized LDL and lipids as risk factors for ischemic heart disease in type 2 diabetes. *Vojnosanit Pregl* 2005; 62(7-8): 529-36.
36. Bermudez EA, Rifai N, Buring J, Manson JE, Ridker PM. Interrelationships among circulating interleukin-6, C-reactive protein, and traditional cardiovascular risk factors in women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22:1668-73.
37. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophage: implication for atherosclerosis. *Circulation*. 2001; 103:1194-7.
38. Blaschke F, Bruemmer D, Yin F, et al. C-reactive protein induces apoptosis in human coronary vascular smooth muscle cells. *Circulation* 2004; 110(5):579-87.
39. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000; 102:2165-8.
40. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342:836-43.
41. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105:1135-43.
42. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107:499-511.
43. Mosca L. C-reactive protein – to screen or not to screen? *N Engl J Med* 2002; 347:1615-7.
44. Postmenopausal hormone replacement therapy for primary prevention of cardiovascular and cerebrovascular disease: Recommendation statement from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *Can Med Assoc* 2004; 170(9):388-9.
45. Shlipak MG, Chaput LA, Vittinghoff E, Lin F, Bittner V, Knopp RH, Hulley SB, and Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Investigators. Lipid changes on hormone therapy and coronary heart disease events in the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *Am Heart J* 2003; 146:870-5.
46. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:1701-12.
47. Miller VM, Clarkson TB, Harman SM, et al. Women, hormones, and clinical trials: a beginning, not an end. *J Appl Physiol* 2005; 99(2):381-3.
48. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, et al. AHA scientific statement. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation* 2004; 109:672-93.
49. Baseline serum cholesterol and treatment effect in Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1995; 345:1274-5.
50. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996; 335:1001-9.

THE INFLUENCE OF AGE AND THE BEGINNING OF MENOPAUSE ON THE LIPID STATUS, LDL OXIDATION, AND CRP IN HEALTHY WOMEN

Zorica ČAPAREVIĆ, Nada KOSTIĆ

Department of Endocrinology, Clinical Centre "Dr Dragiša Mišović" – Dedinje, Belgrade

Introduction Atherogenic lipid profile is an important risk factor in development of atherosclerosis in menopausal women. High level of small dense LDL, that is more susceptible to oxidation, and high levels of inflammatory markers are also associated with an increased risk for development of atherosclerosis.

Objective The aim of this study was to investigate the relationship between lipid profile, oxidized LDL (Ox-LDL) and C-reactive protein (CRP) as inflammatory reaction in healthy women dependent on age and menopause.

Method The study included a group of clinically healthy women (total of 97 women). Group 1: 15 women younger than 45 years; group 2: 62 women between 46 and 55 years, group 3: 20 women between 56 and 65 years, group of menopausal women (73) and group of premenopausal women (24). None of the women had history of obesity, diabetes mellitus, cerebrovascular, ischaemic heart disease, and hypertension. Lipid profiles were measured by enzymatic methods. Ox-LDL was measured by using a specific monoclonal antibody, mAb4E6. CRP was measured using hemiluminiscent methods (Immulite-DPC).

Results Results showed significantly higher levels of total cholesterol ($p < 0.01$) and LDL cholesterol ($p < 0.01$) in women over 56 years compared with women younger than 45 years. We also found similar results in menopausal women. Levels of Ox-LDL ($p < 0.05$) and CRP ($p < 0.01$) showed significantly higher levels in women over 56 years. In menopausal women, we found signif-

icantly higher levels of CRP ($p < 0.05$). There was no significant difference in the levels of oxLDL between the menopausal and premenopausal women. Levels of triglycerides and HDL cholesterol were not different among groups. We found that 51% women had levels of HDL cholesterol lower than 1.3 mmol/L. In all groups of women, we found positive correlation among age, Ox-LDL ($p < 0.01$) and CRP ($p < 0.01$). Ox-LDL also positively correlated with CRP ($p < 0.01$).

Conclusion In healthy women older than 56 as in menopausal women, we found significantly higher levels of LDL cholesterol and inflammatory markers. These results suggest that strategies of primary prevention in women are needed to reduce the risk of developing cardiovascular disease.

Key words: lipids; oxidized LDL (Ox-LDL); C-reactive protein (CRP); age; menopause; healthy women.

Zorica ČAPAREVIĆ
Endokrinološko odeljenje
Klinika za internu medicinu
Kliničko-bolnički centar „Dr Dragiša Mišović” – Dedinje
Heroja Milana Tepića, 11000 Beograd
Tel.: 011 2667 122
Faks: 011 367 2025
E-mail: capar@eunet.yu

ХИРУРШКО ЛЕЧЕЊЕ БОЛЕСНИКА С КАРЦИНОМОМ ПЛУЋА И НАРУШЕНОМ ДИСАЈНОМ ФУНКЦИЈОМ – ПРЕОПЕРАЦИОНА ПРОЦЕНА, ОПЕРАЦИОНИ МОРТАЛИТЕТ И МОРБИДИТЕТ

Драган СУБОТИЋ¹, Драган МАНДАРИЋ¹, Љиљана АНДРИЋ¹, Милан ГАЈИЋ²,
Татјана ЕМИНОВИЋ¹, Никола АТАНАСИЈАДИС¹, Предраг ЦЕЛЕТОВИЋ¹

¹Клиника за грудну хирургију, Институт за плућне болести и туберкулозу, Клинички центар Србије, Београд;

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

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Ресекција плућа болесника с граничним параметрима дисајне функције један је од највећих изазова у грудној хирургији. **Циљ рада** Циљ рада је био да се испитају промене параметара дисајне функције болесника пре и после операције и операциони морбидитет и морталитет, те да се резултати упореде с резултатима контролне групе оперисаних испитаника код којих је функција дисања нормална.

Метод рада Испитивањем су обухваћена 34 болесника с граничним вредностима параметара дисајне функције која су оперисана због примарног карцинома плућа у периоду од годину дана. Код свих је пре операције примењена дезопструктивна терапија. Врста поремећаја дисајне функције анализирана је у зависности од радиографског и бронхоскопског налаза пре операције.

Резултати Код болесника са лобектомијом средња промена форсираног експиријумског волумена у првој секунди (FEV_1) била је 16,81%, а код болесника са пнеумонектомијом 39,51%. Средња промена форсираног виталног капацитета (FVC) код болесника са лобектомијом била је 15,83%, а код болесника са пнеумонектомијом 42,73%. Код 28 испитаника контролне групе оперисаних лобектомијом вредност FVC се снизила за 19,9%, док се вредност FEV_1 смањила за 24,18%. Код 28 испитаника контролне групе са пнеумонектомијом вредност FVC се снизила за 43,52%, док је разлика између средње преоперационе и постоперационе вредности FEV_1 представљала промену од 41,36%. У групи болесника са лобектомијом и са нарушеном дисајном функцијом промена и FEV_1 и виталног капацитета (VC) после операције била је значајно мања него код испитаника контролне групе код којих је дисајна функција била нормална. Ниједан испитаник укључен у истраживање није умро у првих 30 дана после операције. Током тог периода, од укупно 344 болесника без поремећене дисајне функције, операциони морталитет је био 3,1%. Операциони морбидитет је био 32,35%. Компликације срца и плућа су забележене код пет оперисаних испитаника (14,7%), а у контролној групи код 21 болесника (6,1%) ($p > 0,05$).

Закључак Када су у питању болесници с граничним вредностима параметара дисајне функције, не треба одустати од њиховог хируршког лечења пре урађене припреме и допунске процене дисајне функције.

Кључне речи: карцином плућа; дисајна функција; хируршко лечење

УВОД

Ресекција плућа директно зависи од дисајне функције. Код особа оболелих од карцинома плућа обим ресекције директно утиче на исход лечења, што процену дисајне функције чини једним од кључних елемената укупне процене пре операције.

Иако су параметри дисајне функције који омогућавају одређен обим ресекције плућа одавно дефинисани, током последњих 15 година апсолутне вредности форсираног експиријумског протока (FEV_1), виталног капацитета (VC) и Тифноовог (*Tiffeneau*) индекса ($100 FEV_1/VC$) се више не сматрају довољним за процену могућности ресекције одређеног обима. Раније широко прихваћена доња граница вредности FEV_1 од 1,5 литра за лобектомију, односно око 2 литра за пнеумонектомију данас се не може прихватити без сагледавања процената остварених вредности [1]. Уколико су остварени FEV_1 и Тифноов индекс од 60% предвиђене вредности или већи, болесник најчешће може поднети ресекцију, укључујући и пнеумонектомију. Међутим, ни вредности ових параметара мање од 60% нису довољне да се код болесника одустане од планираног обима ресекције. Тада је неопходна допунска процена функ-

ције дисајних органа, најчешће путем перфузионе скинтиграфије плућа, ради израчунавања предвиђеног постоперационог FEV_1 (*predicted postoperative FEV₁ – ppo FEV₁*). Тек уколико је *ppo FEV₁* мањи од 900 ml, код болесника је оправдано одустати од планиране ресекције плућа [2].

Код болесника с граничним вредностима параметара дисајне функције, поред наведеног, неопходно је проценити и укупан хируршки ризик. Неопходно је испитати квалитет дифузије кроз алвеоло-капиларну мембрану ($Dlco$ – трансфер-фактор и $Dlco/VA$ – коефицијент дифузије). Уколико је $Dlco$ мањи од 50%, операциони морталитет је 13%, док је при $Dlco$ већим од 60% операциони морталитет 3%. Утврђено је да је повећање $Dlco$ при напору најпоузданији за предвиђање постоперационих компликација. Проценат компликација је 100% при повећању $Dlco$ мањем од 10%, док је тај проценат само 10% уколико је повећање $Dlco$ веће од 10% [3]. Најпоузданији метод за процену укупног хируршког ризика је одређивање потрошње кисеоника при напору. Уколико је највећа потрошња кисеоника мања од 15 ml/kg у минути, не само да је повећан ризик од смртог исхода после операције, већ је повећан и ризик од настанка тежих постоперационих компликација [4].

Све већи број особа оболелих од карцинома плућа и придружених видова хроничне опструктивне болести плућа (ХОБП) наметнуо је потребу да наведена допунска процена дисајне функције постане рутински поступак у већини центара за грудну хирургију. На тај начин је хируршко лечење омогућено и болесницима код којих, на основу стандардне спирографије, операција не би долазила у обзир [5]. Ова група болесника представља изазов, како с аспекта хируршког поступка, тако и с аспекта клиничке процене. Иако се број ових болесника у свету стално повећава, веома је мали број објављених контролисаних студија о овом проблему. Оне су ипак указале на многе његове аспекте, као што су значај преоперационе припреме, варијабилност граничних вредности FEV_1 , параметара дифузије и потрошње кисеоника, значај хируршке технике и анестезије. Досадашња искуства с овом групом болесника омогућила су да се сагледају и у обзир узму елементи које није могуће обухватити наведеним поступцима процене дисајне функције, о којима ће бити речи у дискусији.

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се испитају промене параметара дисајне функције пре и после операције и промене операционог морбидитета и морталитета поменутих болесника, те да се резултати упореде с резултатима контролне групе оперисаних испитаника код којих је дисајна функција нормална.

МЕТОД РАДА

Анализирана група болесника

Испитивањем су обухваћена 34 болесника оперисана због примарног карцинома плућа на Првом хируршком одељењу Института за плућне болести и туберкулозу Клиничког центра Србије у Београду током годину дана. У истом периоду на овом одељењу обављено је укупно 386 операција плућа. Наведена група испитаника представља 12,78% од 266 болесника код којих је у истом периоду урађена ресекција плућа, тј. лобектомија, билобектомија или пнеумонектомија.

Код свих болесника, због клиничког налаза ХОБП, пре операције је примењена неопходна комбинована дезопструктивна терапија. Поред наведеног клиничког налаза, постојале су и граничне вредности параметара дисајне функције према раније наведеним критеријумима. Болесници су били стари од 47 година до 73 године. Било је шест жена и 28 мушкараца (1:4,6).

Преоперациона процена и припрема

Код свих болесника је пре операције извршена стандардна процена проширености малигног процеса и дисајне функције. Процена проширености малигног процеса обухватала је радиографију, скенер грудног коша и горњег абдомена и бронхоскопију. Процена дисајне функције вршила се на основу спирографије и анали-

зе респирационих гасова у артеријској крви. Код болесника с вредностима FEV_1 , VC и Тифноовог индекса испод наведених граничних вредности вршена је допунска процена путем перфузионе сцинтиграфије плућа ради израчунавања *ppo* FEV_1 . Перфузиона сцинтиграфија вршена је техницијумом (^{99}Tc) уз одређивање перфузије сваког плућа појединачно. Код болесника код којих је планирана лобектомија, *ppo* FEV_1 је израчунаван на основу претходно израчунатог губитка у FEV_1 по методу који су предложили Болигер (Bolliger) и сарадници [6], и то на следећи начин:

- планирана операција: десна горња лобектомија;
- остварени преоперациони $FEV_1 = 1500 \text{ ml}$;
- перфузија десног плућа: 39,6%; перфузија левог плућа: 60,4%;
- *ppo* губитак у FEV_1 = преоп. $FEV_1 \times \% \text{ перфузија десног плућа} \times n/n_1$ (n – број сегмената који ће бити одстрањен; n_1 – укупан број сегмената тог плућа);
- *ppo* губитак у $FEV_1 = 1500 \times 39,6/100 \times 3/10 = 178,2 \text{ ml}$;
- *ppo* $FEV_1 = 1500 - 178,2 = 1321,8 \text{ ml}$.

Код болесника код којих је планирана пнеумонектомија *ppo* FEV_1 је израчунаван као производ вредности преоперационог FEV_1 и процента перфузије здравог плућа.

Код два болесника с радиографски израженим плеуралним секвелама и слабијом покретљивошћу хемидијафрагме на здравој страни, ради прецизнијег сагледавања функције здравог плућа, рађена је балон-оклузивна спирографија, тј. спирографија с левим главним бронхом затвореним помоћу Фогартијевог (Fogarty) катетера величине 10 Fr. Наша ранија студија која је обухватила 15 оперисаних болесника с нарушеном дисајном функцијом [7] показала је да кривуља проток–волумен остварена при затвореном главном бронху врло прецизно одражава постојећу дисајну функцију.

Код болесника с параметрима дисајне функције испод граничних вредности пре допунске процене примењивана је комбинована дезопструктивна терапија уз бронходилататор у виду спреја, физикалну терапију и антибиотике у случају инфекције. Код мањег броја болесника кратко су примењивани и кортикостероиди. Уколико су после 7-10 дана параметри дисајне функције достигли или премашили граничне вредности за ресекцију, операција је вршена без допунске процене. У супротном, вршена је описана допунска процена функције дисајних органа.

Парцијална респирациона инсуфицијенција, чак и код задовољавајућих вентилационих параметара, представљала је контраиндикацију за операцију.

Прекид пушења у трајању од 10 до 15 дана пре операције и физикална терапија представљали су обавезан део преоперационе припреме свих болесника из анализиране групе.

Анализирани параметри и статистика

Врста поремећаја дисајне функције испитана је у зависности од радиографског и бронхоскопског налаза пре операције. Промене вредности FEV_1 и VC пре и после ресекције анализиране су зависно од обима ре-

секције плућа. Према наведеним параметрима, анализирана група упоређена је с контролном групом оперисаних испитаника код којих није било граничних параметара дисајне функције. Ова група је обухватила 56 болесника: 28 оперисаних пнеумонектомијом и 28 оперисаних лобектомијом. Анализирана и контролна група упоређене су у погледу операционог морталитета, израженог као проценат умрлих током првих 30 дана од операције, и операционог морбидитета, који представља учесталост постоперационих компликација у истом периоду. За статистичку обраду података коришћени су t -тест за везане узорке и χ^2 -тест.

РЕЗУЛТАТИ

Обим ресекције, радиографски и бронхоскопски налаз

Тип поремећаја вентилације плућа према обиму ресекције код 34 оперисана испитаника с граничним параметрима дисајне функције приказан је у табели 1. Опструктивне сметње вентилације забележене су код 17 болесника са лобектомијом (80,95%) од укупно 21. Код болесника са пнеумонектомијом разлике у заступљености опструктивних, рестриктивних и мешовитих сметњи вентилације мање су изражене. И у овој групи највише оперисаних испитаника (50%) имало је опструктивне сметње вентилације.

Резултати дисајне функције и радиографских налаза пре операције приказани су у табели 2. Код половине болесника с опструктивним сметњама вентилације уочене су мале или велике туморске сенке, док је код само једне четвртине болесника из ове групе утврђен различит степен ателектазе плућа. Насупрот томе, ни код једног од шест болесника с рестриктивним сметњама вентилације нису забележени радиографски знаци ателектазе плућа.

Резултати дисајне функције и бронхоскопских налаза приказани су у табели 3. У групи оперисаних испитаника с опструктивним сметњама вентилације, код 11 болесника (45,83%) бронхоскопски налаз је био нормалан, док је код осам болесника (33,33%) уочен тумор у лобарном и сегментном бронху.

Промене вредности FEV_1 и VC после операције у зависности од обима ресекције

Промена FEV_1 и VC после операције у односу на вредности пре хируршког лечења зависно од обима ре-

секције плућа у групи болесника с граничном дисајном функцијом приказана је у табели 4. Код болесника са лобектомијом средња промена FEV_1 била је 16,81% (распон 6,87-28,27%), а код болесника са пнеумонектомијом 39,51% (распон 30,77-51,05%). Средња промена VC је у групи болесника са лобектомијом била 15,83% (распон 2,65-29,32%), а у групи болесника са пнеумонектомијом 42,73% (распон 2,38-56,62%).

Промене параметара дисајне функције у контролној групи од 56 болесника са нормалном дисајном функцијом приказане су у табелама 5 и 6. Код 28 болесника са лобектомијом форсирани витални капацитет (FVC) се смањио од $3,97 \pm 0,9$ l (98,24%) пре операције на $3,18 \pm 0,5$ l (81,46%) после операције, што представља промену од 19,9%; у овој групи вредности FEV_1 су се снижиле од $2,77 \pm 0,6$ l (87,86%) на $2,10 \pm 0,49$ l (69,54%), што представља промену од 24,18%. Разлике између вредности оба параметра пре и после операције биле су статистички значајне. Није било значајне промене Тифноовог индекса у овој групи оперисаних испитаника, али је дошло до значајне промене форсираних експираторских протока при малим волуменима плућа. Код 28 болесника са пнеумонектомијом промена преоперационе средње вредности VC од $4,09 \pm 0,8$ l на $2,31 \pm 0,42$ l представља промену од 43,52%; у истој групи разлика између средње вредности FEV_1 пре и после операције представља промену од 41,36%. У погледу промене Тифноовог индекса и функције малих дисајних путева, ова група се не разликује од групе оперисаних са пнеумонектомијом.

Поређење основне са контролном групом у погледу промене вредности FEV_1 и VC зависно од обима ресекције приказано је у табели 7. У групи болесника са лобектомијом и са нарушеном дисајном функцијом промена вредности како FEV_1 , тако и VC била је значајно мања него код испитаника контролне групе са лобектомијом и код којих је дисајна функција била нормална. И у групи болесника са пнеумонектомијом утврђен је исти тренд у погледу промене вредности FEV_1 и VC , али без значајне разлике између две испитане групе.

Операциони морталитет и морбидитет

У периоду испитивања од годину дана ниједан од 34 болесника с нарушеном дисајном функцијом није умро током првих 30 дана од операције. У истом периоду, од укупно 344 болесника без поремећене дисајне функције, 12 болесника је умрло током првих 30 дана од операције, што чини операциони морталитет

ТАБЕЛА 1. Тип поремећаја вентилације плућа према обиму ресекције.
TABLE 1. Type of ventilatory disorder according to the extent of resection.

Параметар Parameter	Опструкција Obstruction	Рестрикција Restriction	Мешовите сметње вентилације Mixed ventilatory disorders	Укупно Total
Пнеумонектомија Pneumonectomy	6	4	2	12
Лобектомија Lobectomy	17	2	2	21
Мање од лобектомије Less than lobectomy	1	0	0	1
Укупно Total	24	6	4	34

ТАБЕЛА 2. Дисајна функција и радиографски налаз пре операције.
TABLE 2. Respiratory function and radiographic aspect before the operation.

Тип поремећаја вентилације Type of ventilatory disorder	Радиографски аспект / Radiographic aspect						Нормалан налаз Normal findings
	Мали тумор Small tumour	Велики тумор Great tumour	Хиларна маса Hilar mass	Перихиларна маса Perihilar mass	Ателектаза сегмента Segmental atelectasis	Ателектаза режња Lobar atelectasis	
Опструкција Obstruction	4	8		5	5	1	1
Рестрикција Restriction	1	4	1				
Мешовите сметње вентилације Mixed ventilatory disorders		2			2		

ТАБЕЛА 3. Дисајна функција и бронхоскопски налаз пре операције.
TABLE 3. Respiratory function and bronchoscopic aspect before the operation.

Тип поремећаја вентилације Type of ventilatory disorder	Бронхоскопски аспект / Bronchoscopic aspect			
	Нормалан налаз Normal findings	Тумор у лобарном бронху Tumour in the lobar bronchus	Тумор у сегментном бронху Tumour in the segmental bronchus	Екстрамурална компресија Extraluminal compression
Опструкција Obstruction	11	5	3	5
Рестрикција Restriction	2	3		1
Мешовите сметње вентилације Mixed ventilatory disorders	2	2		

ТАБЕЛА 4. Промена виталног капацитета (VC) и форсираног експиријумског волумена у првој секунди (FEV₁) после операције у зависности од обима ресекције.

TABLE 4. Change of vital capacity (VC) and forced expiratory volume in the first second (FEV₁) after the operation depending on the extent of resection.

Параметар Parameter	Лобектомија / Lobectomy (n=21)		Пнеумонектомија / Pneumonectomy (n=12)	
	Средња промена Mean change	Интервал Interval	Средња промена Mean change	Интервал Interval
Δ VC (%)	15.83	2.65-29.32	42.73	23.38-56.62
Δ FEV ₁ (%)	16.81	6.87-28.27	39.51	30.77-51.05

Δ – промена; Δ – change

ТАБЕЛА 5. Дисајна функција пре и после операције 28 испитаника контролне групе оперисаних лобектомијом.

TABLE 5. Respiratory function before and after the operation of 28 control group patients operated by lobectomy.

Параметар Parameter	Пре операције / Before the operation				После операције / After the operation				p
	Средња вредност Mean values	SD	%	SD	Средња вредност Mean values	SD	%	SD	
VC	3.97 l	0.95	98.24	22.75	3.18 l	0.56	81.46	13.39	<0.001
FEV ₁	2.77 l	0.64	87.86	18.78	2.10 l	0.49	69.54	15.65	<0.001
Тифноов индекс Tiffeneau index	69.61	6.78	-	-	66.43	11.42	-	-	>0.05
FEF ₅₀	2.65 l/s	0.87	61.11	19.59	1.77 l/s	0.81	42.00	19.68	<0.001
FEF ₂₅	0.90 l/s	0.29	54.39	15.96	0.72 l/s	0.34	46.18	21.25	<0.05

ТАБЕЛА 6. Дисајна функција пре и после операције 28 испитаника контролне групе оперисаних пнеумонектомијом.

TABLE 6. Respiratory function before and after the operation of 28 control group patients operated by pneumonectomy.

Параметар Parameter	Пре операције / Before the operation				После операције / After the operation				p
	Средња вредност Mean values	SD	%	SD	Средња вредност Mean values	SD	%	SD	
VC	4.09 l	0.86	97.86	13.82	2.31 l	0.42	55.96	8.28	<0.001
FEV ₁	2.78 l	0.59	86.71	14.85	1.63 l	0.30	51.36	8.58	<0.001
Тифноов индекс Tiffeneau index	68.43	9.81	-	-	71.04	10.96	-	-	>0.05
FEF ₅₀	2.53 l/s	1.02	58.00	24.17	1.54 l/s	0.61	35.57	13.58	<0.001
FEF ₂₅	0.99 l/s	0.51	60.61	29.87	0.66 l/s	0.32	40.79	16.59	<0.05

ТАБЕЛА 7. Поређење основне с контролном групом у погледу промене FEV_1 и VC после ресекције.**TABLE 7.** Comparison between the main and control group related to FEV_1 and VC changes after resection.

Parameter		t	p
Лобектомија	$\Delta FEV_1 (I:II)$	4.843	<0.01
Lobectomy	$\Delta VC (I:II)$	2.169	<0.05
Пнеумонектомија	$\Delta FEV_1 (I:II)$	1.34	>0.05
Pneumonectomy	$\Delta VC (I:II)$	0.278	>0.05

 Δ – промена; I – основна група; II – контролна група Δ – change; I – main group; II – control group

од 3,1%. У истој групи испитаника код 11 је дошло до различитих постоперационих компликација, што чини операциони морбидитет од 32,35%.

Постоперационе компликације настале су код осам болесника са лобектомијом и код три оперисана са пнеумонектомијом. У групи болесника са лобектомијом код шест је дијагностикована успорена реекспанзија плућа, код једног емболија плућа, док је код другог болесника пнеумоторакс настао по напуштању дренажа и успостављању стабилне реекспанзије плућа. У групи болесника са пнеумонектомијом код два се јавила аритмија коју је било потребно лечити, док се код једног болесника одржавало продужено фебрилно стање. Компликације срца и плућа потенцијално опасне по живот (енгл. *major operative morbidity*) у анализираној групи јавиле су се код пет болесника (14,7%), а у контролној групи код 21 оперисаног (6,1%). Ове разлике, иако евидентне, нису биле и статистички значајне ($\chi^2=3,574$; $p>0,05$).

ДИСКУСИЈА

При анализи добијених резултата треба узети у обзир неколико елемената типичних за оперисане болеснике с нарушеном дисајном функцијом. Прво, ретке контролисане студије указале су на то да је поузданост допунских метода процене дисајне функције, на основу којих смо се и ми у анализираној групи опредељивали за одређени обим ресекције, променљива у зависности од обима ресекције. У анализи 62 болесника код којих је дисајна функција испитивана пре, а затим и шест месеци после операције, показало се да је *ppo FEV₁* код болесника са пнеумонектомијом и билобектомијом значајно мањи од FEV_1 забележеног шест месеци после хируршког лечења. Једино је код болесника са лобектомијом *ppo FEV₁* поуздано одражавао вредности остварене шест месеци после операције [8]. Ово је разлог због којег смо у нашој студији у процени *ppo FEV₁* примењивали формулу засновану на предвиђању губитка у FEV_1 после ресекције, а не прорачун *ppo FEV₁* само на основу процента перфузије оболелог, односно здравог плућа, нити Јул-Фростову (*Juhl-Frost*) формулу засновану само на броју сегмената плућа који се одстрањују.

Друго, иако значај прекида пушења пре операције још није јасно сагледан, у анализираној групи је он био обавезан из неколико разлога. Наиме, дејство дуванског дима директно погодује ретенцији секрета с ателектазом, која и без тога често настаје после лобектомије, а ако се одмах не реши, може довести до

значајних поремећаја оксигенације који директно угрожавају болесника, а индиректно путем аритмија различитог типа. Затим, радикална медијастинална лимфаденектомија, саставни део операције карцинома плућа, и код непушача доводи до вагусне денервације с погоршањем оксигенације у артеријској крви [9]. Успорена реекспанзија плућа, која се по правилу јавља код оперисаних особа с ХОБП због слабије васкуларизације и тежег зарастања оштро одвојеног плана између два режња, може битно погоршати размену гасова. Када се на све ово надовежу штетне последице дејства дуванског дима, које су најизраженије непосредно после операције, оне могу бити пресудне за неуспешан исход лечења.

Треће, при планирању ресекције у овој групи болесника мора се узети у обзир степен поремећаја функције плућа, али увек у корелацији с радиографским и бронхоскопским налазом. У анализираној групи код само једне четвртине болесника с опструктивним сметњама вентилације забележен је различит степен ателектазе плућа, што би у функционалном смислу представљало, условно речено, повољнију варијанту за болесника, јер би у случају да израчунати *ppo FEV₁* има граничну вредност, то можда био аргумент који би пресудио у корист ресекције, истовремено олакшавајући процену пре операције. Код три четвртине болесника с опструкцијом у анализираној групи то није утврђено, што преоперациону процену чини деликатнијом. Штавише, у анализираној групи радиографски знаци ателектазе нису забележени чак ни код свих болесника с ендоскопским знацима опструкције лобарног или сегментног бронха, који чине једну трећину болесника с опструктивним сметњама вентилације. Јасно је да би оваква структура оперисаних испитаника могла довести до тога да *ppo FEV₁* буде прецењен.

Промене вредности FEV_1 и VC после ресекције у односу на вредности пре операције, како у анализираној, тако и у контролној групи болесника, у складу су с подацима из литературе, према којима је лобектомија обично праћена раним функционалним недостатком, након којег следи опоравак уз релативно мали трајан губитак функције плућа од око 10%, док пнеумонектомија доводи до раног трајног губитка функције плућа од 33% и скоро 20% подношења напора [10]. Међутим, одмах се уочава да је снижење вредности FEV_1 и VC у групи болесника с поремећеном дисајном функцијом мањи него у контролној групи испитаника код којих је дисајна функција била нормална. Овакав налаз је недавно објављен у студији Балдија (*Baldi*) и сарадника [11], која је обухватила 88 оперисаних болесника с ХОБП, према којој је однос између оствареног постоперационог FEV_1 и *ppo FEV₁* био већи уколико је Тифноов индекс био испод 55%, а индекс ХОБП мањи од 1,5, што показује да је касни недостатак у FEV_1 после лобектомије код испитаника с ХОБП мањи него код оперисаних болесника без ХОБП. Узроке оваквих налаза није лако објаснити, јер је контролисаних студија које анализирају овај проблем веома мало. Једна од таквих је проспективна студија која је обухватила 16 оперисаних болесника (13 са лобектомијом и три са пнеумонектомијом), која је указала на то да је почетно

смањење подношења напора после ресекције плућа вероватно последица и циркулационих и вентилационих поремећаја, а да је опоравак после месец дана последица побољшања вентилационе компоненте, чије погоршање је претходно настало због повреде зида грудног коша самом хируршком интервенцијом [12]. До сличног закључка дошли су и Сантамброђо (*Santambroggio*) и сарадници [13] у студији са 42 оперисана болесника са ХОБП и контролном групом од 45 оперисаних испитаника без ХОБП. Њихови резултати су показали да су се код испитаника са ХОБП вредности FEV_1 смањиле за 3,2% шест месеци после операције, док је код испитаника без ХОБП ово смањење било 14,9%. Независно од патофизиолошке основе ове појаве, наши резултати, као и резултати осталих наведених студија од великог су практичног значаја при одабиру болесника за операцију. Они сугеришу могућу флексибилност у односу на доње границе вентилационих параметара за одређен обим ресекције. Другим речима, један број болесника који, на основу допунске процене дисајне функције, не би дошао у обзир за операцију, ипак би могао поднети ресекцију ако се има у виду наведена динамика промене вредности FEV_1 првих шест месеци од операције.

У анализираној групи оперисаних испитаника с нарушеном дисајном функцијом ниједан болесник није умро током првих 30 дана од операције. Овај донекле неочекиван резултат само је једним делом последица дужине анализираног периода од само годину дана. Наиме, овај период није циљано одабран, већ је сама студија започета на крају календарске године у којој је евидентиран знатно већи број болесника с нарушеном дисајном функцијом у односу на раније и у којој је допунска процена ове функције постала уобичајени поступак пре хируршког лечења. Штавише, укупан операциони морталитет од 3,1% током периода испитивања одговара операционом морталитету забележеном две године пре и две године после анализираног периода, а у складу је и с подацима из литературе [14, 15]. Резултати студија које пореде операциони морталитет и морбидитет болесника с нарушеном и нормалном дисајном функцијом донекле су контрадикторни. Неке од њих су јасно указале на то да су оболели од ХОБП ипак изложени већем ризику настанка компликација. На основу испитивања 40 оперисаних болесника с ХОБП, Рибас (*Ribas*) и сарадници [16] су закључили да током вентилације једног плућног крила оболелих од ХОБП долази до значајног поремећаја размене гасова, који је израженији при десној него при левој торакотомiji. У једној од већих студија овог проблема (181 оперисани испитаник с ХОБП) операциони морбидитет је био 42,3%, а морталитет 7,9%, при чему су се постоперационе кардиопулмоналне компликације знатно чешће јављале код болесника са лобектомијом, него са пнеумонектомијом (48,3:25,6%) [17]. Слично овој студији, чешћи настанак компликација код оперисаних болесника с ХОБП потврдила је и друга велика студија (244 оперисана испитаника, 78 са ХОБП), али за разлику од претходне, у којој је и петогодишње преживљавање у групи болесника с ХОБП било лошије, разлика у

преживљавању у односу на болеснике без ХОБП није била значајна [18].

Наши резултати су у складу с наведеним подацима само у погледу операционог морбидитета, тј. и у нашој групи испитаника је он био нешто већи него у контролној групи, нарочито уколико се издвоје кардиопулмоналне компликације, које су најчешћи узрок ране смртности после хируршког лечења. Међутим, изостанак смртог исхода у првих 30 дана од операције потврђује резултате појединих студија које нису забележиле да је учесталост постоперационих компликација већа код оперисаних испитаника с ХОБП. Таква је већ поменута студија Сантамброђа и сарадника [13], у којој није било разлике у погледу постоперационих компликација, операционог морталитета и преживљавања између 42 оперисана болесника с ХОБП и контролне групе од 45 оперисаних болесника без ХОБП.

Како прокоментарисати овакав налаз? Иако је анализирани период релативно кратак, он је, с обзиром на већ наведени коментар у вези с тим, сасвим релевантан. Оно што заслужује дискусију јесте дистрибуција умрлих болесника, која је таква да ниједан од њих није припадао групи од 34 болесника с нарушеном дисајном функцијом. То се, с једне стране, може објаснити одређеним специфичностима хируршке технике примењене у лечењу болесника ове групе, а, с друге стране, стандардима надзора оперисаних болесника, како у раном постоперационом периоду, тако и касније. У погледу хируршке технике, за ову групу болесника од највећег значаја је коректна аеростаза. Код недостајућих или мало изражених инцизура између режњева инсистирало се на примени механичког шава плућа целом дубином инцизура, тј. до самог артеријског плана, што је омогућавало квалитетнију аеростазу, значајно скраћивало трајање операције и смањивало губитак крви током хируршког лечења. У постоперационом току инсистирало се на елиминацији резидуалних ваздушних и течних накупина путем редренаже већ од петог дана од операције, тј. широки, интраоперационо постављени дренажи вађени су најкасније шест-седам дана после операције. И поред тога, код шест болесника са лобектомијом (28,5%) реекспанзија плућа је била успорена, али то није било пресудно за исход лечења. Примењивани су и поступци физикалне терапије, а настанак ателектазе је решаван бронхоскопском аспирацијом. Код скоро свих болесника из анализиране групе после операције је примењиван нискомолекуларни хепарин ради спречавања настанка емболије.

ЗАКЉУЧАК

Испитивање је показало да код болесника с граничним вредностима параметара дисајне функције не треба одустати од хируршког лечења пре коректно изведене припреме и допунске процене дисајне функције. Операциони морбидитет и морталитет ових болесника не мора бити значајно већи у односу на оперисане болеснике с нормалном дисајном функцијом.

ЛИТЕРАТУРА

- Bolliger CT, Perruchoud AP. Functional evaluation of the lung resection candidate. *Eur Respir J* 1998; 11:198-212.
- Kearney DJ, Lee TH, Reilly J, et al. Assessment of operative risk in patients undergoing lung resection. Importance of predicted pulmonary function. *Chest* 1994; 105:753-9.
- Wang JS, Abboud RT, Evans KG, Finley RJ, Graham BL. Role of CO diffusing capacity during exercise in the preoperative evaluation for lung resection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1435-44.
- Bechar D, Wetstein L. Assessment of exercise oxygen consumption as preoperative criterion for lung resection. *Ann Thorac Surg* 1987; 44:344-9.
- Nezu K, Kushibe K, Toyo T, Takahama M, Kitamura S. Recovery and limitation of exercise capacity after lung resection for lung cancer. *Chest* 1998; 113:1511-6.
- Bolliger CT, Guckel C, Engel H, et al. Prediction of functional reserves after lung resection: comparison between quantitative computed tomography, scintigraphy, and anatomy. *Respiration* 2002; 69(6):482-9.
- Subotić D, Mandarić D, Pavlović S, Andrić Lj. Comparative analysis of accuracy of three different methods in predicting postpneumonectomy lung function in patients with bronchus carcinoma. *Eur Resp J* 1997; 10(Suppl 25):74S.
- Beccaria M, Corsico A, Fulgoni P, et al. Lung cancer resection: the prediction of postsurgical outcomes should include long-term functional results. *Chest* 2001; 120(1):37-42.
- Favier R, Kepenkian G, Desplanches D, Flandrois R. Effects of chronic lung denervation on breathing pattern and respiratory gas exchange during hypoxia, hypercapnia and exercise. *Respir Physiol* 1982; 47:107-19.
- Schuermans MM, Diacon AH, Bolliger CT. Functional evaluation before lung resection. *Clin Chest Med* 2002; 23(1):159-72.
- Baldi S, Ruffini E, Harari S, et al. Does lobectomy for lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease affect lung function? A multicenter national study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130:1616-22.
- Miyoshi S, Yoshimasu T, Hirai T, et al. Exercise capacity of thoracotomy patients in the early postoperative period. *Chest* 2000; 118(2):384-90.
- Santambrogio L, Nosotti M, Baisi A, Ronzoni G, Bellaviti N, Rosso L. Pulmonary lobectomy for lung cancer: a prospective study to compare patients with forced expiratory volume in 1 s more or less than 80% of predicted. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20(4):684-7.
- Wahi R, McMurtrey MJ, DeCaro LE, et al. Determinants of perioperative morbidity and mortality after pneumonectomy. *Ann Thorac Surg* 1989; 48:33-7.
- Tedder M, Anstadt MP, Tedder SD, Lowe JE. Current morbidity, mortality and survival after bronchoplastic procedures for malignancy. *Ann Thorac Surg* 1992; 54:387-91.
- Ribas J, Jimenez MJ, Barbera JA, et al. Gas exchange and pulmonary hemodynamics during lung resection in patients at increased risk: relationship with preoperative exercise testing. *Chest* 2001; 120(3):852-9.
- Mayo Y, Zhang D, Zhang R, et al. Surgical treatment of lung cancer patients with poor pulmonary function. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2002; 24(3):300-2.
- Sekine Y, Behnia M, Fujisawa T. Impact of COPD on pulmonary complications and on long term survival of patients undergoing surgery for NSCLC. *Lung Cancer* 2002; 37(19):95-101.

SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH LUNG CANCER AND LIMITED LUNG FUNCTION – PREOPERATIVE ASSESSMENT, OPERATIVE MORTALITY AND MORBIDITY

Dragan SUBOTIĆ¹, Dragan MANDARIĆ¹, Ljiljana ANDRIĆ¹, Milan GAJIĆ²,
Tatjana EMINOVIĆ¹, Nikola ATANASIADIS¹, Predrag DŽELETOVIĆ¹

¹Clinic for Thoracic Surgery, Institute of Lung Diseases and Tuberculosis, Clinical Centre of Serbia, Belgrade;

²Institute of Social Medicine and Medical Statistics, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade

Introduction Lung resection in patients with limited lung function is one of the greatest challenges in general thoracic surgery.

Objective The aim of the study was to analyse the pattern of lung function changes after operation, operative morbidity and mortality and to compare them with control group of patients.

Method The study included 34 patients with limited lung function, operated for primary lung cancer in one-year period. All patients underwent preoperative desobstructive treatment. The type of ventilatory disorder was analysed depending on preoperative radiographic and bronchoscopic aspect. Statistics: chi-square test, t-test.

Results In patients with lobectomy, the mean difference in forced expiratory volume in the first second (FEV₁) between preoperative and postoperative values was 16.81%, whilst in the pneumonectomy group this difference was 39.51%. The mean change in forced vital capacity (FVC) in the lobectomy and pneumonectomy group was 15.83% and 42.73% respectively. In the control group of 28 patients with lobectomy, the decrease in FVC and FEV₁ was 19.9% and 24.18% respectively. In the control group of 28 patients with pneumonectomy, the decrease in FVC and FEV₁ was 43.52% and 41.36% respectively. In patients with limited lung function and lobectomy, changes in FEV₁ and VC

after resection were significantly lower compared to the control group of patients with lobectomy and normal lung function. None of 34 operated patients with borderline lung function died inside 30 postoperative days. In the same period, of a total number of 344 patients without respiratory function impairment, operative mortality was 3.1%. In the analysed group, operative morbidity was 32.35%. Cardiovascular and respiratory complications in the analysed and control groups occurred in 14.7% and 6.1% of patients respectively ($p > 0.05$).

Conclusion Surgery should not be excluded in patients with borderline lung function prior to preoperative treatment and additional lung function assessment.

Key words: lung cancer; limited lung function; surgical treatment

Dragan SUBOTIĆ
Klinika za grudnu hirurgiju
Institut za plućne bolesti i tuberkulozu
Klinički centar Srbije
Dr Koste Todorovića 26, 11000 Beograd
Tel.: 011 361 5559
E-mail: grudhir@yubc.net

ДИСТАЛНИ СПЛЕНОРЕНАЛНИ ШАНТ И ПАРЦИЈАЛНА РЕСЕКЦИЈА СЛЕЗИНЕ

Предраг ГАЈИН¹, Божина РАДЕВИЋ¹, Драгослав НЕНЕЗИЋ¹, Ненад ИЛИЈЕВСКИ¹,
Рада ЈЕШИЋ-ВУКИЋЕВИЋ², Ђорђе РАДАК¹

¹Институт за кардиоваскуларне болести „Дедиње”, Београд;

²Институт за болести дигестивног система, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Синдром хиперспленизма је честа компликација портне хипертензије. Цитопенија у хиперспленизму је, пре свега, изазвана спленомегалијом. Дистални спленоренални шант (ДСРШ) Ворен (*Warren*) с парцијалном ресекцијом слезине је оригиналан хируршки метод чији је смисао у регулисању цитопеније смањењем увећаног ткива слезине.

Циљ рада Циљ истраживања је био да се поређењем морбидитета и mortalитета у групи болесника лечених ДСРШ с парцијалном ресекцијом слезине у односу на групу болесника лечених само ДСРШ провери предност ДСРШ с парцијалном ресекцијом слезине у кориговању синдрома хиперспленизма.

Метод рада У периоду 1995-2003. године у Институту за кардиоваскуларне болести „Дедиње” у Београду оперисан је 41 болесник због синдрома хиперспленизма и езофагусних варикозитета изазваних портном хипертензијом. Прву групу је чинило 11 мушкараца и девет жена, просечне старости од 42,3 године, којима је урађен ДСРШ с парцијалном ресекцијом слезине. Другу групу је чинило 13 мушкараца и осам жена, просечне старости од 49,4 године, код којих је примењен само ДСРШ. Код свих болесника је урађена ендоскопија, процењена величина езофагусних варикса, забележена су претходна крварења и ендоскопска лечења. Величина слезине је оцењена ултрасонографски, компјутеризованом томографијом или скинтиграфијом. Код свих болесника је урађена ангиографија. Забележене су вредности тромбоцита, леукоцита и хемоглобина. Током и после операције су утврђени: надокнаде крви и крвних деривата, компликације и број дана проведених на болничком лечењу после операције. Болесници су контролисани месец дана, као и годину дана после операције.

Резултати У првој групи је после операције код само једног болесника дијагностикована спленомегалија (5%), док је у другој групи било 13 болесника с овим поремећајем (68%). Средња вредност броја тромбоцита у првој групи пре операције била је $51,6 \pm 18,3 \times 10^9/l$, а после операције $118,6 \pm 25,4 \times 10^9/l$, док је у другој групи пре операције била $67,6 \pm 22,8 \times 10^9/l$, а после операције $87,8 \pm 32,1 \times 10^9/l$. Поређењем постоперационе спленомегалије утврђено је да постоји статистички значајна разлика између прве и друге групе ($p < 0,05$), а поређењем броја тромбоцита после операције утврђено је да постоји високо статистички значајна разлика између две групе испитаника ($p < 0,01$).

Закључак ДСРШ с парцијалном ресекцијом слезине је поуздан метод хируршког лечења хиперспленизма и декомпресије езофагусних варикса изазваних портном хипертензијом, који, у односу на ДСРШ, има предност у кориговању хиперспленизма.

Кључне речи: ресекција слезине; хиперспленизам; дистални спленоренални шант (*Warren*)

УВОД

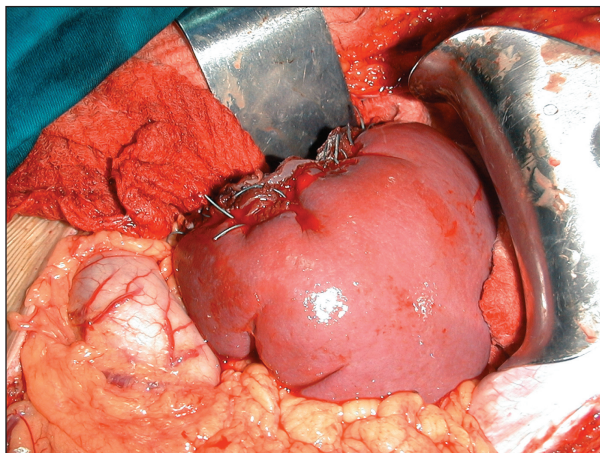
Синдром хиперспленизма је честа компликација портне хипертензије. Одликују га спленомегалија, моноцитопенија, бицитопенија или панцитопенија, као и нормоцелуларност или хиперцелуларност костне сржи [1]. Спленомегалија се увек јавља у хиперспленизму, али свака спленомегалија не доводи до хиперспленизма. Спленомегалија и хиперспленизам у портној хипертензији су секундарне појаве изазване, пре свега, пасивном конгестијом. Спленектомија је широко примењиван поступак хируршког лечења синдрома хиперспленизма изазваног портном хипертензијом. Њена примена је индикована у левостраној портној хипертензији која је изазвана оклузијом лијечалне вене [2]. Портосистемски шант-поступци [3, 4], трансјугуларни интрахепатички портосистемски шант (ТИПС) [5] и парцијална емболизација слезине [6-8] само делимично коригују спленомегалију и цитопенију у хиперспленизму. Дистални спленоренални шант (ДСРШ) Ворен (*Warren*) с парцијалном ресекцијом слезине је оригиналан хируршки метод, чији је смисао у истовременој декомпресији езофагусних варикса и регулисању цитопеније смањењем увећаног ткива слезине.

ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања је био да се поређењем морбидитета и mortalитета у групи болесника лечених ДСРШ с парцијалном ресекцијом слезине у односу на групу болесника лечених само ДСРШ провери предност ДСРШ с парцијалном ресекцијом слезине у кориговању синдрома хиперспленизма.

МЕТОД РАДА

Испитивањем су обухваћени болесници који су у периоду 1995-2003. године хируршки лечени на Одељењу васкуларне хирургије Института за кардиоваскуларне болести „Дедиње” у Београду због езофагусних варикозитета и хиперспленизма изазваних портном хипертензијом. У студију су укључени сви болесници код којих је урађен ДСРШ, а истовремено је дијагностикован синдром хиперспленизма. Болесници су сврстани у две групе. Прву групу је чинило 11 мушкараца и девет жена, просечне старости од 42,3 године, код којих је примењен ДСРШ уз истовремену парцијалну ресекцију слезине (Слика 1). Другу групу је чинило 13 мушкараца и осам жена, просе-



СЛИКА 1. Остатак слезине после ресекције.
FIGURE 1. Spleen after resection.

чне старости од 49,4 године, код којих је урађен само ДСРШ. Испитаници прве групе су надгледани проспективно, а испитаници друге групе праћени ретроспективно од 1997. године.

Сви оперисани болесници су претходно лечени амбулантно или болнички на Клиници за гастроентерологију и хепатологију Института за болести дигестивног система Клиничког центра Србије у Београду. Испитаници с обољењем јетре су грађани према скору Чајлда Пјуа (*Child Pugh*): серумска концентрација билирубина, албумина, присуство асцитеса, неуропсихијатријски поремећаји и протромбинско време. Код свих је урађена ендоскопија, процењена величина езофагусних варикса, забележена су претходна крварења и ендоскопска лечења. Величина слезине је оцењена ултрасонографски, компјутеризованом томографијом или скенирањем. Такође, пре операције је урађена биопсија јетре болесника.

Потпуна анализа портног система је добијена после ангиографије, која је урађена код свих болесника, с тим што је код појединих допуњена манометријом. Код свих испитаника су пре хируршког лечења измерене вредности тромбоцита, леукоцита и хемоглобина. Код око 25% болесника је пре операције урађена биопсија костне сржи ради искључења других узрока цитопенија.

Код болесника прве групе урађена је парцијална ресекција слезине уз ДСРШ, а код болесника друге групе само ДСРШ. Код испитаника с нејасном етиологијом обољења јетре током операције је урађена биопсија. Исечци јетре, као и свих двадесет препарата добијених после ресекције слезине, анализирани су хистопатолошки. Током и после операције је утврђена надокнада крви и крвних деривата. У свакој групи је забележена по једна поновна интервенција због ране тромбозе графта. У оба случаја је урађена спленектомија уз мезокавални шант. Сви болесници су пуштени кући прве, друге или треће недеље после операције. Током тог периода су праћене све појаве које су компликовале постоперациони опоравак (морбидитет). Код око 50% болесника је урађена постоперациона ангиографска процена проходности шанта.

Болесници су контролисани месец дана после операције у амбуланти Института за кардиоваскуларне болести „Дедиње“, као и после годину дана у амбу-

ланти Клинике за гастроентерологију и хепатологију Клиничког центра Србије. Проходност шанта је контролисана ултрасонографски. Ради процене корекције синдрома хиперспленизма, код свих болесника је ултрасонографски контролисана величина слезине и праћене су вредности тромбоцита.

У раду су коришћени следећи статистички методи: χ^2 -тест, Студентов *t*-тест, Вилкинсонов (*Wilkinson*) тест, Ман-Витнијев (*Mann-Whitney*) *U*-тест и Валд-Волфовицов (*Wald-Wolfwitz*) *runs* тест.

РЕЗУЛТАТИ

У групи 1 цироза је била узрок портне хипертензије код 16 болесника, фиброза код три, док је код једног болесника, и поред примене свих дијагностичких метода, етиологија остала нејасна. У групи 2 цироза је била етиолошки фактор код 18 болесника, фиброза код два, док је код једног испитаника узрок портне хипертензије била посттрауматска тромбоза портне вене.

У групи 1 вирус хепатитиса Б (*HBV*) са цирозом утврђен је код три болесника, вирус хепатитиса Ц (*HCV*) + код два, алкохолна и билијарна цироза код по једног, аутоимуна код четири, а Вилсонова (*Wilson*) болест код два испитаника. Код три болесника остао је нејасан узрок цирозе. У групи 2 *HBV* са цирозом је дијагностикован код пет болесника, *HCV*+ и алкохолна цироза код по три, билијарна код два, а аутоимуна цироза и Вилсонова болест код по једног болесника. Код три испитаника узрок цирозе је био нејасан.

У групи 1 код 16 болесника је забележено крварење езофагусних варикса (код четири болесника крварење се десило једанпут, код седам два пута, а код пет три и више пута), а у групи 2 код 15 болесника (код три болесника крварење се десило једанпут, код седам два пута, а код пет три и више пута).

У групи 1 код шест болесника су утврђени варикси другог степена, код 12 варикси трећег, а код два болесника варикси четвртог степена. У групи 2 су код по девет болесника уочени варикси другог и трећег степена, а код три варикси четвртог степена.

У групи 1 половина болесника је лечена ендоскопски, док је у групи 2 осам болесника лечено овим методом.

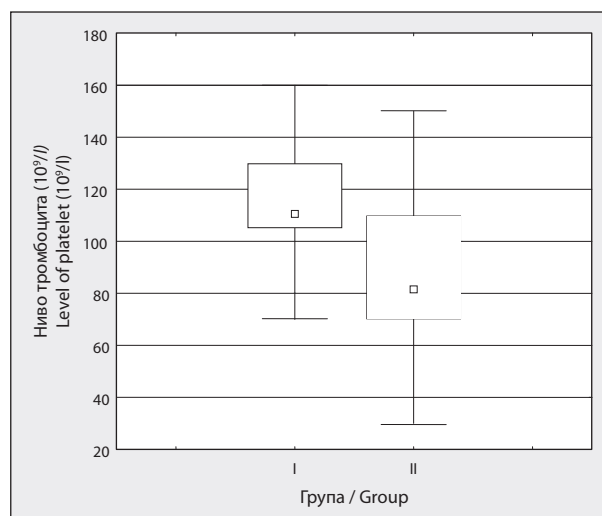
У групи 1 током операције 16 болесника је примило 1-6 доза крви, седам болесника је примило 1-6 доза тромбоцита, док је један болесник добио осам доза тромбоцита. У групи 2 петнаест болесника је примило 1-7 доза крви, као и 1-6 доза тромбоцита. У раном постоперационом периоду код по једног болесника из обе групе дошло је до тромбозе шанта. Урађена је поновна операција – спленектомија уз Х-мезокавални шант. Поред тромбозе шанта, уочене су и друге постоперационе компликације. У групи 1 постоперационе компликације су забележене код 13 болесника, односно 14 болесника групе 2. (У групи 1 код осам болесника је утврђена пролазна фебрилност, код четири инфекција уролошког система, код два хематом, док је код једног забележена продужена дренажа. У групи 2 код осам болесника је утврђена фебрилност

током постоперационог периода, код три инфекција уролошког система, код четири продужена дренажа, а код једног хематом). Испитаници групе 1 су пуштени кући 7-21. дана после операције, а испитаници друге групе 7-30. дана. Средња вредност постоперационог боравка у групи 1 била је 11,9 дана, док је у групи 2 била 11,6 дана.

Током прве године после операције у свакој групи је забележен по један смртни исход. Код осталих испитаника шантови су били проходни, нису забележена крварења езофагусних варикса, асцитес, као ни енцефалопатија. Током праћења синдрома хиперспленизма (величина слезине и број тромбоцита) нису контролисана два болесника код која је урађена спленектомија са Х-мезокавалним шантом због ране тромбозе ДСРШ. Статистичком анализом демографских података, преоперационих одлика, хирушког лечења, раног постоперационог периода, као и смртог исхода, утврђено је да нема статистички значајне разлике у заступљености горенаведених обележја између две групе испитаника, односно да су групе, према анализираним параметрима, хомогене ($p>0,05$). У групи 1 је код једног болесника забележена спленомегалија после операције, док је она у групи 2 забележена код 13 болесника, што је статистички значајно ($p<0,05$). Средња вредност броја тромбоцита у групи 1 пре операције била је $51,6 \pm 18,2 \times 10^9/l$, а после операције $118,6 \pm 25,4 \times 10^9/l$, док је вредност овог параметра у групи 2 пре операције била $67,6 \pm 22,8 \times 10^9/l$, а после хирушког лечења $87,8 \pm 32,1 \times 10^9/l$ (Графикон 1). Поређењем вредности тромбоцита између две групе испитаника добијених после операције утврђено је да постоји високо статистички значајна разлика ($p<0,01$).

ДИСКУСИЈА

Марни (Marni) и сарадници [9] су 1980. године испитивали да ли је ДСРШ контраиндикован код болесника са синдромом хиперспленизма. Утврдили су да је код 17 од 19 оперисаних болесника дошло до статистички значајног повећања броја тромбоцита. Годину



ГРАФИКОН 1. Број тромбоцита после операције испитаника обе групе.

GRAPH 1. Postoperative platelet count in both groups.

дана раније Ферара (Ferrara) и сарадници [3] су извели о кориговању леукопеније код 57% болесника, односно тромбоцитопеније код 78% после ДСРШ. Путини (Puttini) и сарадници [4] су исте године објавили податак о побољшању хиперспленизма код 79% болесника после ДСРШ. Ел Кишен (el-Khishen) и сарадници [10] 1985. године сугеришу да је спленектомија контраиндикована у лечењу хиперспленизма изазваног портном хипертенуријом. Исти аутори истичу да је ДСРШ идеалан поступак за лечење хиперспленизма уз селективну дренажу езофагусних варикса. Лоџ (Lodge) и сарадници [11] 1990. године извештавају о значајном повећању броја тромбоцита и леукоцита после селективног шанта. Боћан (Bocian) и Солтисјак (Soltysiak) [12] су 1992. године дијагностиковали хиперспленизам код 64,7% болесника с портном хипертензијом; после ДСРШ значајно побољшање је забележено код 70% њих. Последње студије такође говоре у прилог томе. Миура (Miura) и сарадници [13], као и Шилјански (Shilyansky) и сарадници [14] су 1999. године известили о значајном повећању броја тромбоцита после ДСРШ. Клајн (Klein) и сарадници [15] су 2001. године забележили корекцију спленомегалије код 64% оперисаних болесника и корекцију тромбоцитопеније код 81,2% испитаника. Алварес (Alvares) и сарадници [5] су утврдили значајно повећање броја тромбоцита после поступка ТИПС.

Хасегава (Hasegawa) и сарадници [16] и Такаги (Takagi) и сарадници [17] су забележили значајно смањење волумена слезине после ДСРШ, уз значајно повећање броја тромбоцита. Видман (Widman) и сарадници [18] су проучили морфолошке и хемодинамске промене после ДСРШ, те утврдили смањење запремине слезине и повећање протока у лијеналној вени, а не налазе морфолошке и хемодинамске промене на лијеналној артерији. Нишиваки (Nishiwaki) и сарадници [19] су испитивали функцију еритроцита пре и после ДСРШ и утврдили смањење волумена слезине, као и значајно скраћење живота еритроцита, највероватније због хемолитичке реакције услед повећаног венског протока.

У последње време се с релативним успехом примењује парцијална емболизација слезине, која само делимично коригује спленомегалију и цитопенију у хиперспленизму [6-8]. Чешки хирурзи [20] су 1994. године објавили приказ болесника код којег је урађена ресекција слезине уз ДСРШ, док је група аутора из Бразила [21] 1997. објавила резултате суптоталне спленектомије коју су комбиновали с централним спленореналним шантом. То је суштински различит поступак у односу на ДСРШ уз ресекцију слезине, будући да се изводи шант са тоталном портном дренажом, а изведен је код болесника код којих је шистозомијаза узрок портне хипертензије. Група кинеских аутора [22] је 1998. године објавила резултате лечења хиперспленизма суптоталном спленектомијом, али је нису комбиновали са шант-поступком. Радевић и сарадници [23, 24] су у периоду 1996-2003. године на Институту за кардиоваскуларне болести „Дедиње“ хируршки лечили педесетак болесника парцијалном ресекцијом слезине уз различите шант-поступке.

У нашем испитивању је пре операције код свих испитаника дијагностикована спленомегалија (највећи

пречник слезине био је већи од 20 cm). Такође, код свих болесника је утврђена тромбоцитопенија. У групи 1 је после операције откривен само један болесник са спленомегалијом (5%), док је у групи 2 забележено 13 болесника с овим поремећајем (68%), што је било статистички значајно. Такође, поређењем броја тромбоцита после операције између две групе испитаника утврђено је да постоји високо статистички значајна разлика, при чему је број тромбоцита био већи у групи 1. Поређењем осталих параметара (демографски подаци, преоперационе одлике, хируршко лечење, рани постоперациони период, смртни исход), показало се да нема статистички значајне разлике у заступљености анализираних обележја између група.

ЗАКЉУЧАК

ДСРШ с парцијалном ресекцијом слезине је оригиналан хируршки метод чији је смисао у истовременој декомпресији езофагусних варикса и регулисању цитопеније смањењем увећаног ткива слезине. ДСРШ је поуздан хируршки метод за профилаксу иницијалног крварења и превенцију поновног крварења езофагусних варикса. Међутим, ДСРШ само делимично коригује хиперспленизам. На основу резултата нашег истраживања, може се закључити да је ДСРШ с парцијалном ресекцијом слезине поуздан метод хируршког лечења хиперспленизма и декомпресије езофагусних варикса изазваних портном хипертензијом, који, у односу на ДСРШ, има предност у кориговању хиперспленизма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Elezović I. Hipersplenizam u portnoj hipertenziji. In: Portna hipertenzija. Radević B, editor. Beograd: Zavet; 1999. p.149-160.
2. Čolović R. Tromboza slezinske vene. In: Slezina. Čolović M, Čolović R, editors. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 1996. p.97-100.
3. Ferrara J, Ellison E, Martin E, et al. Correction of hypersplenism following distal splenorenal shunt. *Surgery* 1979; 86(4):570-3.
4. Puttini M, Marni A, Montes F, et al. Effect of portosystemic shunt on hypersplenism: clinical study in 129 patients with cirrhosis. *Am Surg* 1979; 45(7):444-8.
5. Alvares O, Lopera G, Patel V, et al. Improvement of thrombocytopenia due to hypersplenism after transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement in cirrhotic patients. *Am J Gastroenterol*

- 1996; 91(1):134-7.
6. Vargas J. Splenic embolization for portal hypertension in children. *J Pediatr* 1994; 124(1):95-100.
7. Tsuji H, Fujishima M. Hypersplenism in liver cirrhosis. *Nippon Rinsho* 1994; 52(1):85-90.
8. Mukaiya M, Hirata K, Yamashiro K, et al. Changes in portal hemodynamics and hepatic function after partial splenic embolization (PSE) and percutaneous transhepatic obliteration (PTO). *Cancer Chemother Pharmacol* 1994; 33(Suppl):34-41.
9. Marni A, Aseni P, Grassi G, et al. Is hypersplenism a contraindication of distal splenorenal shunt? *Minerva Chir* 1980; 35(8):543-6.
10. el-Khishen M, Henderson J, Milikan W, et al. Splenectomy is contraindicated for thrombocytopenia secondary to portal hypertension. *Surg Gynecol Obstet* 1985; 160(3):233-8.
11. Lodge JP, Mavor AI, Giles GR. Does the Warren shunt correct hypersplenism. *HPB Surg* 1990; 2(1):41-7.
12. Bocian R, Soltysiak A. Effect of the Warren operation on hypersplenism. *Pol Tyg Lek* 1992; 47(3-4):84-5.
13. Miura H, Kondo S, Shimada T, et al. Long-term effects of distal splenorenal shunt with splenopancreatic and gastric disconnection on hypersplenism due to liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 1999; 46(29):2995-8.
14. Shilyansky J, Roberts E, Superina R. Distal splenorenal shunts for treatment of several thrombocytopenias from portal hypertension in children. *J Gastrointest Surg* 1999; 3(2):167-72.
15. Klein J, Kral V, Aujesky R, et al. Effect of portosystemic anastomosis on the degree of splenic inhibition. *Rozhl Chir* 2001; 80(5):246-9.
16. Hasegawa T, Tamada H, Fukui Y, et al. Distal splenorenal shunt with splenopancreatic disconnection for portal hypertension in biliary atresia. *Pediatr Surg Int* 1999; 15(2):92-6.
17. Takagi K, Ashida H, Utunomiya J. The effect of splenomegaly on splanchnic hemodynamics in nonalcoholic cirrhosis after distal splenorenal shunt and splenopancreatic disconnection. *Hepatology* 1994; 20(2):342-8.
18. Widman A, Oliveira IR, Speranzini MB, et al. Late morphologic and hemodynamic changes in the splenic territory of patients with mansoni's hepatosplenic schistosomiasis after distal splenorenal shunt. *Arg Gastroenterol* 2002; 39(4):217-21.
19. Nishiwaki M, Ashida H, Nishioka A, et al. Red cell survival in patients with nonalcoholic liver cirrhosis before and after distal splenorenal shunt. *J Gastroenterol* 1997; 32(3):318-40.
20. Tecl F, Tuma J, Valnicek S. A non-traditional procedure in the surgical treatment of portal hypertension in a child. *Rozhl Chir* 1994; 73(8):376-7.
21. Petroianu A, da Silva R, Simal C, et al. Late postoperative follow-up of patients submitted to subtotal splenectomy. *Am Surg* 1997; 63(8):735-40.
22. Li E, Zhao L, Zhu L, et al. Treating portal hypertension by subtotal splenectomy with retroperitoneal splenic transposition and devascularization: clinical study. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 1998; 36(6):333-5.
23. Radević B, Ješić R, Sagić D, et al. Partial resection of the spleen and spleno-renal shunt in the treatment of portal hypertension with splenomegaly and hypersplenism. *Acta Chir Yugosl* 2002; 49(3):93-8.
24. Radević B. Dekompresivni šant i resekcija slezine. In: Portna hipertenzija. Radević B, editor. Beograd: Zavet; 1999. p.231-2.

DISTAL SPLENORENAL SHUNT WITH PARTIAL SPLEEN RESECTION

Predrag GAJIN¹, Božina RADEVIĆ¹, Dragoslav NENEZIĆ¹, Nenad ILIJEVSKI¹, Rada JEŠIĆ-VUKIĆEVIĆ², Đorđe RADAK¹¹Cardiovascular Institute Dedinje, Belgrade; ²Institute of Digestive System Disorders, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

Introduction Hypersplenism is a common complication of portal hypertension. Cytopenia in hypersplenism is predominantly caused by splenomegaly. Distal splenorenal shunt (Warren) with partial spleen resection is an original surgical technique that regulates cytopenia by reduction of the enlarged spleen.

Objective The aim of our study was to present the advantages of distal splenorenal shunt (Warren) with partial spleen resection comparing morbidity and mortality in a group of patients treated by distal splenorenal shunt with partial spleen resection with a group of patients treated only by a distal splenorenal shunt.

Method From 1995 to 2003, 41 patients with portal hypertension were surgically treated due to hypersplenism and oesophageal varices. The first group consisted of 20 patients (11 male, mean age 42.3 years) who were treated by distal splenorenal shunt with partial spleen resection. The second group consisted of 21 patients (13 male, mean age 49.4 years) that were treated by distal splenorenal shunt only. All patients underwent endoscopy and assessment of oesophageal varices. The size of the spleen was evaluated by ultrasound, CT or by scintigraphy. Angiography was performed in all patients. The platelet and white blood cell count and haemoglobin level were registered. Postoperatively, we noted blood transfusion, complications and total hospital stay. Follow-up period was 12 months, with first check-up after one month.

Results In the first group, only one patient had splenomegaly postoperatively (5%), while in the second group there

were 13 patients with splenomegaly (68%). Before surgery, the mean platelet count in the first group was $51.6 \pm 18.3 \times 10^9/l$, to $118.6 \pm 25.4 \times 10^9/l$ postoperatively. The mean platelet count in the second group was $67.6 \pm 22.8 \times 10^9/l$, to $87.8 \pm 32.1 \times 10^9/l$ postoperatively. Concerning postoperative splenomegaly, statistically significant difference was noted between the first and the second group ($p < 0.05$). Comparing the postoperative platelet count between the first and second group, we found that there was a very significant statistical difference, too ($p < 0.01$).

Conclusion Distal splenorenal shunt (Warren) with partial spleen resection is a very reliable surgical technique in treatment of hypersplenism and decompression of oesophageal varices caused by portal hypertension and has advantage in treatment of hypersplenism over the distal splenorenal shunt method.

Key words: spleen resection; hypersplenism; distal splenorenal shunt (Warren)

Predrag GAJIN
Klinika za vaskularnu hirurgiju
Institut za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“
Heroja Milana Tepića 1, 11000 Beograd
Tel.: 011 360 1667
Faks: 011 666 392
E-mail: gajinp@afrodita.rcub.bg.ac.yu

УТИЦАЈ ДИРЕКТНЕ ИНТРАМУСКУЛАРНЕ КОРТИКОСТЕРОИДНЕ ТЕРАПИЈЕ НА ВЕНСКУ ЦИРКУЛАЦИЈУ КОД ФЕТУСА У ХИПОКСИЈИ

Ивана БАБОВИЋ, Снежана ПЛЕШИНАЦ, Јасна ОПАЛИЋ, Дарко ПЛЕЋАШ, Александар ЉУБИЋ

Институт за гинекологију и акушерство, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Утицај глукокортикоида на синтезу сурфактанта и сазревање плућа фетуса добро је познат, али се мало зна о ефектима глукокортикоида на параметре венске циркулације код фетуса, посебно с хроничном хипоксијом.

Циљ рада Циљ рада је био да се испита утицај директне интрамускуларне (*i.m.*) кортикостероидне терапије (КСТ) на профил протока у венској циркулацији *ductus venosus* (DV) и *vena cava inferior* (VCI) фетуса с хипоксијом.

Метод рада Проспективном студијом је током 2001. године анализиран венски проток код 49 фетуса 24 часа пре и 24 часа после *i.m.* примене дексаметазона (*Dexamethason*) у дози од 2 mg/kg сонографски процењене телесне масе фетуса на ултразвуку.

Резултати Однос систоле и дијастоле (*S/D*) у DV пре (*S-0/D-0*) и после (*S-1/D-1*) примене КСТ показује позитивну корелацију са статистичким значајем ($r=0,366$; $p=0,018$). После *i.m.* примене КСТ реверзан проток током контракције десне преткоморе (талас А) забележен је код 55,6% фетуса. Реверзан проток током контракције десне преткоморе пре *i.m.* примене КСТ у VCI/A утврђен је код три, а после примене VCI/A код четири фетуса. Однос брзина протока током контракције десне преткоморе и дијастоле десне коморе (*Prelad-index A/D*) у VCI пре и после примене КСТ показује позитивну корелацију без статистичког значаја ($r=0,127$; $p=0,428$). Брзине протока током контракције десне коморе у VCI пре (VCI/C) и после (VCI/1-C) примене КСТ показује позитивну корелацију са статистичким значајем ($r=0,478$; $p=0,002$).

Закључак Директна *i.m.* примена КСТ утиче на венску циркулацију фетуса. Тај утицај је одређен дужином деловања хипоксије на фетус. Параметри венске циркулације могу бити значајни предиктори исхода трудноће која носи ризик за настанак хипоксије код плода.

Кључне речи: фетусна кортикостероидна терапија; венски протоци; хипоксија

УВОД

Ензимске путеве укључене у синтезу лецитина, који чини до 50% масе сурфактанта, инхибирају хипотермија, ацидоза и хипоксија, док глукокортикоиди стимулишу њихову активност [1]. После Лиггинсовог (*Liggins*) [2] запажања да лечење кортикостероидима изазива рано сазревање плућа фетуса овце, као и пионирских радова истог аутора и његовог сарадника Хауија (*Howie*) [3], који су показали значајно смањење инциденције респираторног дистрес-синдрома код прематуруса чије су мајке пре њиховог рођења лечене кортикостероидима, овај вид лечења доживљава праву експанзију крајем 1994. и у годинама које следе [4]. Директна интрамускуларна (*i.m.*) кортикостероидна терапија (КСТ) фетуса, као сонографски контролисан поступак примене бетаметазона (*Bethamethason*) у дози од 0,5 mg/kg телесне тежине фетуса, утиче на изразито смањење учесталости тешког облика респираторног дистрес-синдрома и изостанак других компликација прилагођавања прематуруса после рођења, као што су интракранијално крварење и некротични ентероколитис. Перинатални морталитет током првих 28 дана од рођења у студији Сабоа (*Sczabo*) и Козмија (*Cosmi*) [5] током 1996. године био је 5,8%. Директна *i.m.* примена КСТ код фетуса је незаменљива у стањима контраиндикованим за њену директну – трансплацентну примену, као што су хипертензивни синдром у трудноћи и његови тежи облици, шећерна болест и интраутерусни застој у расту плода [6]. У нашој средини овај вид лечења фетуса у клиничку праксу је увео Љубић

са сарадницима [7] 1997. године применом дексаметазона (*Dexamethason*) у дози од 2 mg/kg сонографски процењене телесне масе фетуса на ултразвуку, уз доплер мапирање васкуларне мреже плућне регије плода. КСТ различито утиче на плод, али су сви утицаји у фази клиничких испитивања, почев од алтерације церебралног крвотока плода до депресије респираторних покрета плода [6].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се испита утицај директне *i.m.* примене КСТ на профил протока у венској циркулацији *ductus venosus* (DV) и *vena cava inferior* (VCI) фетуса код којег постоји ризик за настанак хроничне хипоксије.

МЕТОД РАДА

Проспективном студијом су током 2001. године у Институту за гинекологију и акушерство Клиничког центра Србије у Београду анализирана квантитативна обележја венског протока код 49 фетуса с хроничном хипоксијом 24 часа пре и 24 часа после *i.m.* примене ампула дексаметазона у дози од 2 mg/kg сонографски процењене телесне масе фетуса. Критеријуми за постављање сумње на изложеност фетуса хроничној хипоксији подразумевали су: неактиван тзв. *non-stress* тест и вредности цереброумбиликалног индекса (*C/U index*) мање од 1,05. Поступак *i.m.* примене КСТ је со-

нографски контролисан техником „слободне руке” помоћу игле промера 18-22 G, конвексне сонде фреквенције од 3,75 MHz, уз доплер мапирање васкулатуре плућне регије плода. Сонографска контрола поступка обављена је на апаратима *Toshiba ECC-CEE* и *Siemens*. За мерење протока кроз *DV* коришћен је попречни пресек кроз абдомен плода на излазу из *v. umbilicalis*, где проток крви из континуираног добија пулзатилни ток. Мерење протока кроз *VCI* вршено је у фазама апнеје у лонгитудиналном пресеку кроз абдомен плода, на месту испод уливања *DV*. Оба мерења нису вршена под углом већим од 30°.

Степен корелације између нумеричких обележја утврђен је Спирмановим (*Spearman*) тестом с обзиром на то да она не показују нормалну расподелу. За графичко представљање релација међу обележјима посматрања коришћен је линеарни дијаграм.

РЕЗУЛТАТИ

Пре примене КСТ вредност протока током систоле десне коморе срца фетуса у *DV* (*DV0-S*) била је $0,28 \pm 0,170$ m/s, током дијастоле (*DV0-D*) $0,24 \pm 0,07$ m/s, а у фази контракције десне преткоморе (*DV0-A*) $0,22 \pm 0,061$ m/s. После примене КСТ вредност *DV1-S* је била $0,28 \pm 0,095$ m/s, *DV1-D* $0,24 \pm 0,070$ m/s, а *DV1-A* $0,22 \pm 0,074$ m/s. Талас А је забележен код 55,6% фетуса после *i.m.* примене КСТ. Односи брзина протока у *DV* после систоле и дијастоле десне коморе (*S/D*) срца фетуса пре и после *i.m.* примене КСТ показују позитивну корелацију са статистичким значајем ($r=0,366$; $p=0,018$) (Графикон 1).

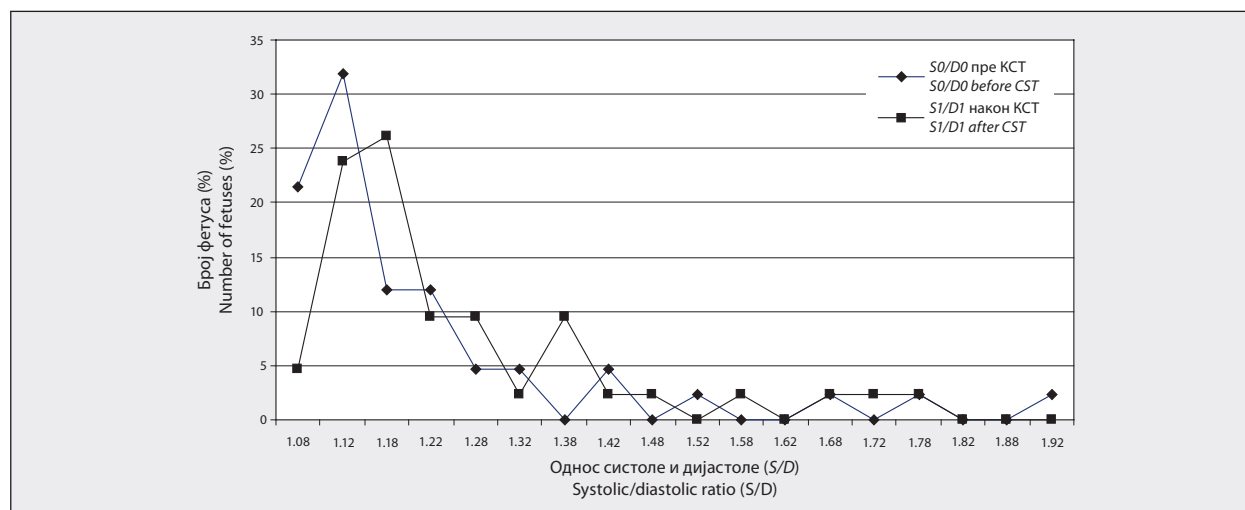
Пре примене КСТ, током систоле десне коморе вредност протока у *VCI* (*VCI0-S*) била је $0,13 \pm 0,032$ m/s, у дијастолу (*VCI0-D*) $0,10 \pm 0,032$ m/s, а током контракције десне преткоморе срца фетуса (*VCI0-A*) $0,10 \pm 0,029$ m/s. После *i.m.* примене КСТ код фетуса вредност *VCI1-S* је била $0,13 \pm 0,032$ m/s, *VCI1-D* $0,10 \pm 0,030$ m/s, а *VCI1-A* $0,10 \pm 0,023$ m/s. Реверзан проток током контракције десне преткоморе срца фетуса пре *i.m.* примене КСТ дијагностикован је у *VCI* код три фетуса, а после њене примене код четири фету-

са. *Pre-load index* (волуменско оптерећење миокарда приспелом крвљу) (однос *VCI-A/VCI-D*) у *VCI* пре и после примене КСТ показује позитивну корелацију без статистичког значаја ($r=0,127$; $p=0,428$).

ДИСКУСИЈА

У овој студији је испитан утицај директне *i.m.* примене КСТ на параметре венске циркулације фетуса код којих постоји ризик за настанак хроничне хипоксије, која спречава процесе сазревања плућа фетуса, те је *per se* индикација за лечење. Током хипоксије у *DV* разлика између првог таласа (*S*) и другог таласа (*D*) је повећана. У терминалним стадијумима хипоксије фетуса може се јавити повратни проток током контракције десне преткоморе (*A* талас), који је после *i.m.* примене КСТ дијагностикован код 55,6% фетуса. Однос систоле и дијастоле у *DV* је под утицајем примењене терапије, што је детерминисано дужином утицаја хипоксије на фетус. То потврђује позитивна корелација, а резултати наше студије су у овоме у сагласности с резултатима истраживања Латина (*Latin*) и сарадника [8]. Рицо (*Rizzo*) и сарадници [9] су дали важност предиктивној вредности овог индекса у процени ацидобазног статуса фетуса, у односу на резултате гасних анализа добијених кордоцентезом из артеријске крви фетуса.

Јављање негативног таласа А у *VCI* је показатељ последица хипоксије на фетус, с повећањем *pre-load* индекса десне коморе, латерализацијом крвотока, повећањем минутног волумена левог срца и застојем раста плода у материци. Сматра се да је реч о параметру који зависи од дужине аменореје будући да гестациона старост одређује енергетске захтеве плода, па самим тим и индиректно степен хипоксемије, ацидемије и реакцију миокарда оштећеног хипоксијом на инвазивност поступка, какав је директна *i.m.* примена КСТ код фетуса [9]. Негативан талас А у *VCI* дијагностикован је код три фетуса пре и код четири фетуса после примене КСТ. Број фетуса у студији код којих је забележен негативан талас А у *VCI* потврђује наведено, али је статистичка значајност одређена величи-



ГРАФИКОН 1. Утицај директне *i.m.* кортикостероидне терапије (КСТ) на однос систоле и дијастоле (*S/D*) у *ductus venosus*.
GRAPH 1. The influence of direct foetal intramuscular corticosteroid therapy (CST) on systolic/diastolic ratio (*S/D*) of *ductus venosus*.

ном узорка и временом испитивања параметара венске циркулације [10]. *Pre-load* индекс у *VCI* не налази се под утицајем КСТ, али је од значаја за процену утицаја хипоксијске ноксе на фетус [11-13].

ЗАКЉУЧАК

Протоци кроз *DV* и *VCI* фетуса под утицајем су директне *i.m.* примене КСТ. Реверзан проток у *VCI* чешији је после примене КСТ. *Pre-load* индекс у *VCI* фетуса последица је хипоксије, али није под значајним утицајем примењене КСТ. Утицај директне *i.m.* примене КСТ одређен је трајањем хипоксије. Параметри венске циркулације могу бити значајни предиктори исхода трудноћа с ризиком хипоксије.

НАПОМЕНА

Рад је саопштен на двадесетом јубиларном конгресу под називом „Фетус као пацијент“ (*The Fetus As a Patient*), који је одржан 12-15. октобра 2005. године на Светом Стефану.

ЛИТЕРАТУРА

- Gagnon R, Langridge J, Inchley K, et al. Changes in surfactant associated protein in RNA in growth restricted fetuses fetal sheep. *Am J Physiol* 1999; 276(3 Pt 1):1459-65.
- Liggins GC. Premature delivery of fetal lambs infused with glucocorticoids. *J Endocrinol* 1969; 45(4):515.
- Liggins GC, Howie RNA. An controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972; (50):515-25.
- NIH Consensus Conference Corticosteroid for fetal maturation on perinatal outcome. *J Am Med Assoc* 1995; (275):413-7.
- Sczabo I, Cosmi VE. New developments in antenatal steroid therapy: In utero administration of corticosteroids directly to the fetus. *Prenat Neonat Med* 2001; 6(Suppl 2):60-1.
- Visser GHA, Csermly T, Cosmi EV. Side effects of prenatal steroids. *Prenat Neonat Med* 2001; 6(Suppl 2):42-9.
- Ljubić A, Cvetković M, Šulović V, et al. New technique for cortical lung maturation. Direct intramuscular fetal corticosteroid therapy. *Clin Exp Obstet* 1999; 26(1):16.
- Latin V, Hafner T, Kos M. Fetalna venska cirkulacija. In: Kurjak A, et al, editors. *Ultrazvuk u ginekologiji i porodništvu*. Zagreb: Art Studio Azunović; 2000. p.409.
- Rizzo G, Capponi A, Talone PE, et al. Ultrasound Doppler indices from vena cava inferior and ductus venosus in prediction pH and oxygen tension in umbilical blood at cordocentesis in growth retard fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7(6):401-10.
- Baachat AA, Gembruch U. Triphasic umbilical venous blood flow with prolonged survival in severe intrauterine growth retardation. A case report. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 8(3):209-5.
- Capponi A, Rizzo G, Rinaldo D, et al. Effects of cordocentesis on inferior vena cava velocity waveforms: differences between normal growth and growth-retarded fetuses. *Biol Neonate* 1996; 70(2):84-90.
- Ott WJ. Value of inferior vena cava Doppler waveform analysis for prediction of neonatal outcome. *Am J Perinatol* 1999; 16(8):429-34.
- Babović I. Uticaj direktne fetalne intramuskularne kortikosteroidne terapije fetusa na perinatalni morbiditet i mortalitet [doktorska disertacija]. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2004.

THE INFLUENCE OF DIRECT INTRAMUSCULAR CORTICOSTEROID THERAPY ON PARAMETERS OF VENOUS CIRCULATION IN HYPOXAEMIC FOETUSES

Ivana BABOVIĆ, Snežana PLEŠINAC, Jasna OPALIĆ, Darko PLEČAŠ, Aleksandar LJUBIĆ
Institute of Gynaecology and Obstetrics, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

Introduction The influence of glucocorticosteroid therapy on foetal lung maturation is evident but little is known about its effects on parameters of foetal venous circulation.

Objective The aim of the study was to assess the influence of direct intramuscular (*i.m.*) foetal corticosteroid therapy (CST) on parameters of foetal venous circulation which indicates a degree of foetal hypoxia.

Method The prospective study was conducted at the Institute of Gynaecology and Obstetrics during 2001. We evaluated the influence of direct *i.m.* foetal single dose dexamethasone (2 mg/kg estimated foetal weight by sonographic examination) on foetal ductus venosus (DV) and vena cava inferior (VCI) velocities in 49 foetuses 24 hours before and after therapy.

Results There is positive correlation with the statistical significance in systolic/diastolic ratio (S/D) in DV before and after the corticotherapy $r=0.366$; $p=0.018$. Reverse flow during contraction of the right atrium in DV was found in 55.6% of foetuses after CST. Reverse flow during the contraction of the right atrium in VCI was found in 3 foetuses before CST and in 4 foetuses

after CST. We found positive correlation without statistical significance between the vena cava pre-load indices before and after CST ($r=0.127$; $p=0.428$). There is positive correlation with the statistical significance between systolic flow in VCI before and after CST ($r=0.478$; $p=0.002$).

Conclusion Corticosteroid therapy influences parameters of foetal venous circulation. Its influence depends on duration of foetal hypoxia. The parameters of foetal venous circulation can be a predictor of the perinatal outcome.

Key words: foetal corticosteroid therapy; venous velocities; hypoxia

Ivana BABOVIĆ
Institut za ginekologiju i akušerstvo
Klinički centar Srbije
Dr Koste Todorovića 26, 11000 Beograd
Tel.: 011 361 7777, lokal 3567
E-mail: jasna63@yahoo.com

ПРИМАРНА АБДУКТОРНА КОНТРАКТУРА КУКА КАО ДИЈАГНОСТИЧКО-ПРОГНОСТИЧКИ И ТЕРАПИЈСКИ ПРОБЛЕМ У ПАТОЛОГИЈИ ДЕЧЈЕГ КУКА

Милош ПАЈИЋ¹, Зоран ВУКАШИНОВИЋ²

¹Институт за здравствену заштиту деце и омладине, Нови Сад;

²Институт за ортопедско-хируршке болести „Бањица”, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Коса карлица или *soxa obliqua* представља посебан функционални ентитет у патологији дечјег кука. Аутори потврђују налазе Вајсмана (*Weissman*) и Стриновића да је абдукторна контрактура кука примарна урођена грешка, као резултат малпозиције у материци, а да је у каснијем развоју прати контралатерална адукција. Ризични интервал за настајање компликација је од шестог до осмог месеца по рођењу: адукторна контрактура може перзистирати с развојем дисплазије ацетабулума, а даље и сублуксације кука исте стране. Открива се најчешће између трећег и шестог месеца по рођењу. Може бити повезана са другим знацима малпозиције, као што су плагиицефалија, тортиколис и инфантилна тораксна С сколиоза. За дијагнозу косе карлице пресудан је клинички преглед кукова у положају на трбуху. Патогномонични су ултрасонографски и радиолошки налази карлице. Искључиво се примењује физикално лечење. Контраиндиковано је широко повијање. Истраживањем је обухваћено 2.500 одојчади, међу којима је било 1.300 дечака, и укупно 5.000 кукова. У 22 случаја косе карлице (инциденција 10%) одлични резултати су постигнути код 96% испитаника. Код два неадекватно лечена детета утврђена је дисплазија кука контралатералне стране, а код једног нелеченог – сублуксација. Аутори наглашавају значај систематског и правовременог откривања и лечења примарне косе карлице.

Кључне речи: малпозиција; одојче; коса карлица (*soxa obliqua*); ултрасонографија

УВОД

Системски рад на откривању развојног поремећаја кука код новорођенчади и одојчади довео је до све чешћег дијагностиковања фиксираних косе карлице (*soxa obliqua*). Коса карлица је фиксирана ограниченом адукцијом једног кука и ограниченом абдукцијом кука супротне стране. Вајсман (*Weissman*) [1] сматра да је абдукторна контрактура урођена примарна грешка, односно резултат малпозиције у материци, а да је у каснијем развоју прати контралатерална адукција. Најчешће се открива између другог и шестог месеца по рођењу детета. Може бити повезана са другим знацима малпозиције, као што су плагиицефалија, инфантилна сколиоза и тортиколис. Амбулантна испитивања су обављена у Новом Саду и Београду од 2002. до 2005. године, истовремено с рутинским скринингом развојног поремећаја дечјег кука.

ЦИЉ РАДА

Циљеви рада су били: да се правовремено дијагностикује урођена коса карлица код новорођенчета и одојчета, прецизирају значај и вредност клиничког прегледа, нагласи незаобилазност истовременог ултразвучног прегледа развоја кука, установи корелација између клиничког, ултразвучног и радиолошког прегледа, да се протоколом утврде оптимално време и начин лечења и предвиде одговарајући превентивни поступци. Заједнички циљ је био да се правовременим лечењем спрече компликације примарне абдукторне контрактуре кука: дисплазија, сублуксација и луксација кука контралатералне стране. Конач-

ни циљ је био превенција евентуалне психофизичке инвалидности.

МЕТОД РАДА

Анамнеза

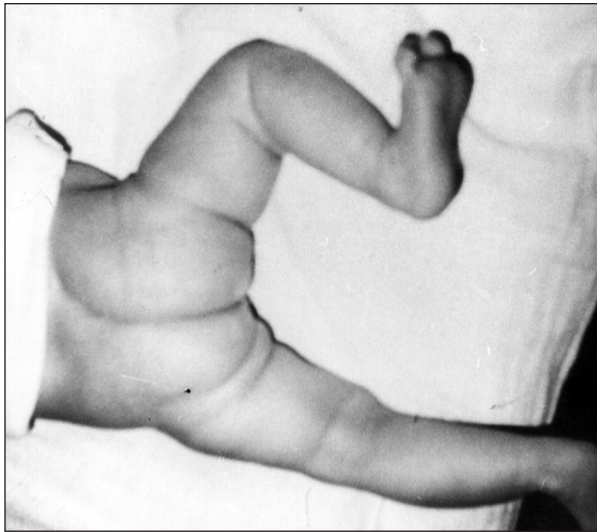
Отпусно писмо за новорођенче садржи све релевантне параметре, укључујући клиничке и сонографске промене локомоторног система, као и постнатално дијагностиковане удружене малформације (сонограми централног нервног система, урогениталног тракта, кукова).

Клинички преглед

Пре извођења клиничког прегледа треба уважити малпозиционе факторе ризика: порођај прворотке, продужен порођај, малпозицију плода, кефалопелвисну диспропорцију, слику карлице, олигохидрамнион, телесну масу већу од 4.000 грама. Клинички знаци упозорења су: плагиицефалија, тортиколис, С сколиоза (Слика 1), асиметрија кожных глутеусних и феморалних набора, асиметрија исхијадичних спина. У рутински преглед кукова треба укључити поређење дужине ногу и обима абдукције у флексији на оба кука. На страни абдукторне контрактуре екстремитет изгледа дужи због спуштене карлице те стране (Слика 2). Знак упозорења је и типичан положај једне бутине у наглашеној абдукцији (примарна абдукторна контрактура), за разлику од друге, која је у средњој позицији (Слика 3).



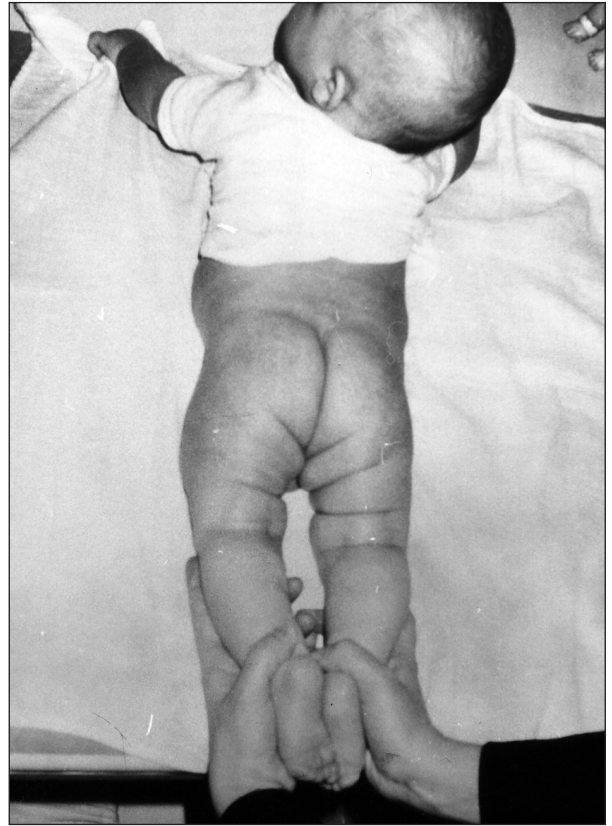
СЛИКА 1. Знаци упозорења: удружене малпозиционе аномалије (плагиоцефалија, тортиколис и инфантилна тораксна С сколиоза).
FIGURE 1. The warning signs: associated malposition anomalies (plagiocephaly, torticollis and infantile C scoliosis).



СЛИКА 2. Типичан положај одојчета с примарном абдукторном контрактуром десног кука.
FIGURE 2. The characteristic position of a baby with the primary abduction contracture of the right hip.

Патогномонични клинички тестови

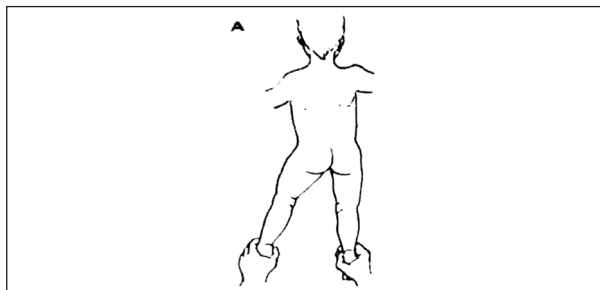
За рано постављање дијагнозе развојног поремећаја кука примењују се Ле Даманијев–Ортоланијев (*Le Damany–Ortolani*) репозициони тест и Колман–Барлов–Палменов (*Coleman–Barlow–Palmen*) провокационо-сублуксацијски тест. За постављање дијагнозе косе Вајсманове карлице користе се патогномонични клинички налази засновани на неравнотежи феморалних абдукторних и адукторних мишића. Коса карлица је фиксирана абдукторном контрактуром једног кука (абдукција 90° – 110°), односно адукторном контрактуром супротног кука (адукција испод 45°) [1, 2]. Клинички тест адукције (у положају на трбуху) изводи се на следећи начин: при фиксираној карлици (притисак шаком на карлицу) и савијеним коленима (90°), с потколеницама и стопалима у спољној ротацији – примицање бутине, на страни абдукторне контрактуре, немогуће је или ограничено извести (Слике 4 и 5а-е), док је потпуно изводљиво на супротној страни [5, 6].



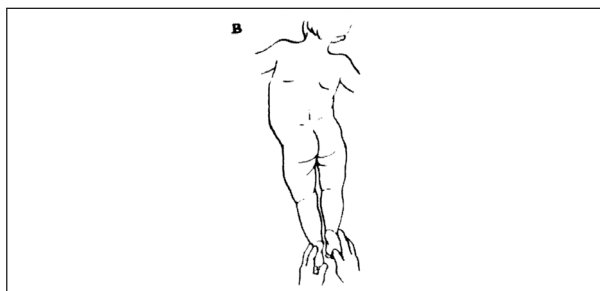
СЛИКА 3. Деснострана абдукторна контрактура кука. Асиметрија кожних глутеусних и феморалних набора. Привидно дужи десни доњи екстремитет због спуштене карлице.
FIGURE 3. A right abduction hip contracture. An asymmetry of the gluteal and femoral skin creases. An illusory prolongation of the right lower limb due to the lowering of the pelvis.



СЛИКА 4. Клинички тест адукције. Фиксирана карлица. Примицање десне бутине ограничено.
FIGURE 4. The clinical adduction test. The pelvis is fixed. Adduction of the right thigh limited.

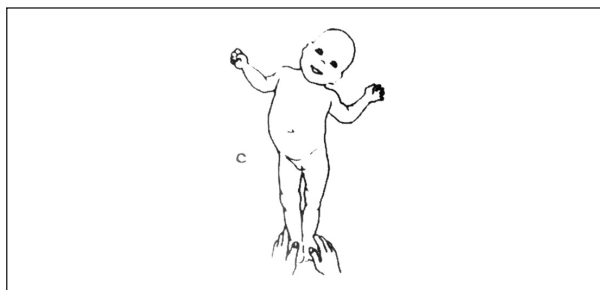


СЛИКА 5a. Конгенитална абдукциона контрактура левог кука. Када се леви кук постави у абдукцију, карлица је у истој равни и под правим углом с уздужном осовином кичменог стуба, који остаје прав.
FIGURE 5a. Congenital abduction contracture of the left hip. When the left hip was being placed in an abduction, the pelvis was in the same plane and making a right angle with the longitudinal axis of the spinal column which kept being straight.



СЛИКА 5b. Када се леви доњи екстремитет постави паралелно с вертикалном осовином тела и испруженим супротним екстремитетом, карлица заузима коси положај. Треба обратити пажњу на низи положај леве илијачне спине у односу на десну и „продужење“ левог доњег екстремитета, асиметрију кожных набора, сколиозу и скраћење десних адукторних мишића.

FIGURE 5b. When the left lower limb was placed parallel to the vertical axis of the body and the extended contralateral limb, the pelvis was taking an oblique position. A lower position of the left iliac spine compared to the right one and the “prolongation” of the left lower extremity, the asymmetry of the skin creases, the scoliosis as well as a shortening of the right adductor muscles should be noticed.

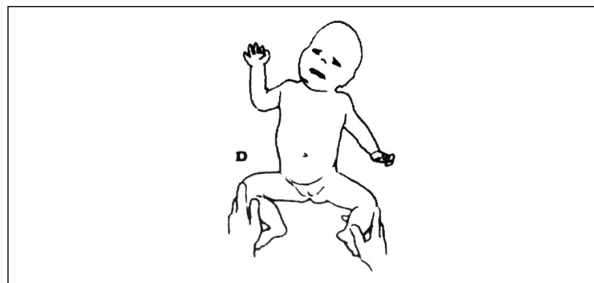


СЛИКА 5c. Конгенитална абдукторна контрактура десног кука и коса карлица. Асиметрија кожных набора бутина и релативно скраћење левог доњег екстремитета. Деснострани лумбодорзална сколиоза и левострани миогени тортиколис.

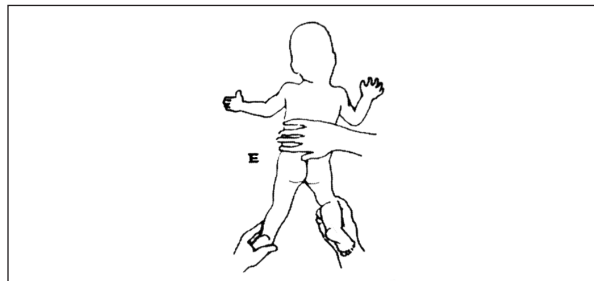
FIGURE 5c. Congenital abduction contracture of the right hip and an oblique pelvis. Asymmetry of the skin creases on thighs and a relative shortening of the left lower extremity. Dextroconvex lumbo-dorsal scoliosis and a left-sided myogenic torticollis.

Ултразвучна дијагностика

Помоћу ултразвука се визуелизује и објективизира стање кука новорођенчета и одојчета. Изводи се истовремено с клиничким прегледом. Користи се линеарна мултифреквентна сонда од 7,5 и 5 MHz (ехоскопи Pie Medical и Siemens). Примењује се методолошки поступак по Графу у периоду од шест недеља до



СЛИКА 5d. Ограничена абдукција левог кука.
FIGURE 5d. Limited abduction of the left hip.



СЛИКА 5e. Ограничена адукција десног кука.
FIGURE 5e. Limited adduction of the right hip.

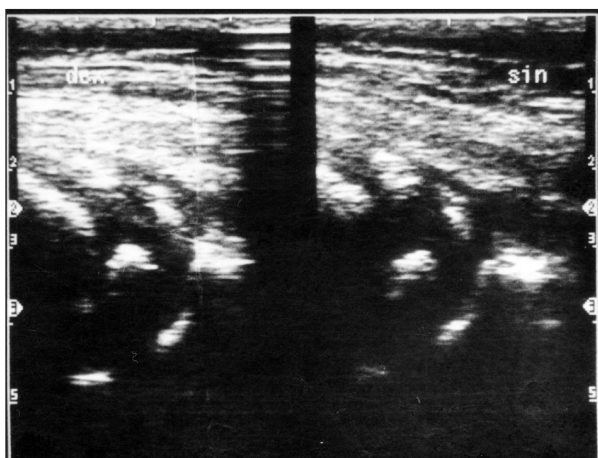
девет месеци по рођењу. У почетној фази и код правовремено лечених болесника сонографски налаз кукова је у физиолошким границама (Сонотип I) (Слика 6a). Код неадекватно или недовољно лечених и нелечених болесника с косом карлицом првобитно функционални поремећај напредује у структурни. Између шестог и осмог месеца јавља се сонографска ексцентричност, односно децентрација зглоба кука контралатералне стране (од IIb до IIIa) у виду дисплазије или сублуксације [9].

Радиолошка експертиза

Примењује се код граничних случајева у односу на клинички и ултразвучни налаз. Примењује се селективно између трећег и осмог месеца, односно након што дете прохода (18-24. месеца). Радиографија се изводи тако што се дете положи на леђа, флексија оба колена је 15-20°, а размак између њих 2-4 cm. Обавезна је заштита гонада. Радиолошки налаз је типичан (Слика 6b). Треба имати у виду прогностички Добертијев знак (положај *fose acetabularis*), помоћу којег се процењује напредовање, односно повратак стања ацетабуларне дисплазије. Несиметрија илијачних костију при нормалној центражи и функцији зглоба одржава се до треће године (Слика 6c) [12].

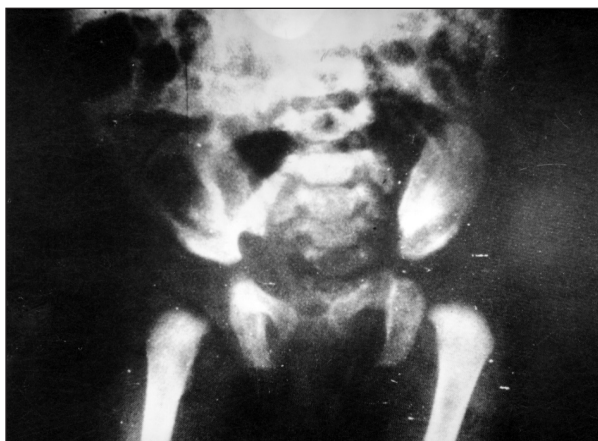
Лечење

Лечење започето на време (у другом или трећем месецу по рођењу) доводи до потпуне нормализације налаза, односно равнотеже између абдукторних и адукторних феморалних мишића и исправљања искошене карлице. Оптимални положај одојчета је на леђима. Препоручује се физиолошко (не широко) преповијање. Физикално лечење, тј. кинезитерапија, састоји се од пасивних вежби које изводе за то обуче-



СЛИКА 6a. Нормалан сонограм кукова код истог детета с косом карлицом.

FIGURE 6a. A normal sonogram of the hips of the same child with the oblique pelvis.



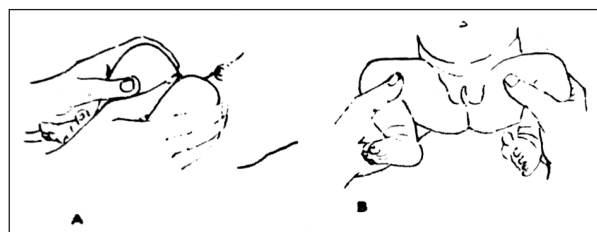
СЛИКА 6b. Коса карлица. Обратите пажњу на разлику илијачних костију. На страни тобожњег диспластичног ацетабулума илијум је ужи. Асиметрична су и форамина оптураторија. Типичан је положај фемура у абдукцији и адукцији.

FIGURE 6b. Pelvis obliqua. A difference between the pelvic bones should be noticed. On the side of the dysplastic acetabulum the iliac bone is narrower. The obturator holes are asymmetric, too. The position of the femur in the abduction and adduction respectively is typical.



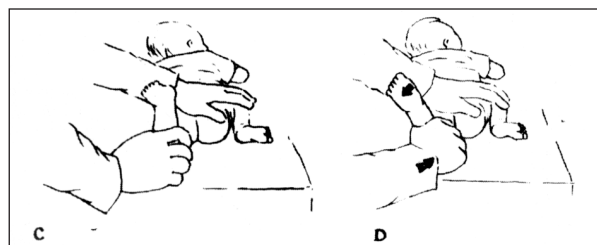
СЛИКА 6c. Радиограм кукова двогодишњег детета с примарном абдукторном контрактуром левог кука. Заступљена асиметрија илијачних костију.

FIGURE 6c. Radiography of a two-year-old child with a primary abduction contracture of the left hip. A persisting asymmetry of the iliac bones.



СЛИКА 7a, b. Пасивне вежбе за савладавање адукторне контрактуре контралатералне стране.

FIGURE 7a, b. Passive exercises in order to overcome the adductor contracture of the contralateral side.



СЛИКА 7c, d. Пасивне вежбе за корекцију абдукторне контрактуре кука.

FIGURE 7c, d. Passive exercises for correction of the abduction contracture of the hip.

ни родитељи (физиотерапеути) два пута пре подне и два пута после подне, када је дете гладно. У положају на леђима истежу се скраћени адукторни феморални мишићи, а у положају на трбуху примичу абдукторни (Слике 7a-d).

РЕЗУЛТАТИ

У периоду 2002-2005. године систематским истраживањем косе карлице обухваћено је 2.500 одојчади (5.000 кукова) узраста од шест недеља до девет месеци, међу којима је било 1.300 дечака. Три четвртине испитаника било је узраста од шест недеља до три месеца, 20,0% узраста од четири до шест месеци, док је 5,0% испитаника било старије од седам месеци.

Примарна коса карлица, фиксирана ограниченом адукцијом једног и ограниченом абдукцијом другог кука, дијагностикована је код 25 деце (инциденција 10%). Удружене малпозиционе аномалије локомоторног система биле су заступљене са 50% (плагиоцефалија 30%, тортиколис 7,0%, сколиоза С 4,0% и деформације стопала 9,0%). Развојни поремећај кука откривен је код 23% одојчади. Преовлађивала је деснострана абдукторна контрактура. Потпуна нормализација налаза утврђена је код 22 одојчета. Код два неадекватно лечена детета развила се дисплазија, а код једног нелеченог – сублуксација кука. Несimetriја кожных глутеусних и феморалних набора одржавала се (слабије изражена) код 57,0% одојчади до годину дана, односно код 22,0% испитаника узраста до две године.

Циљни физикални третман у положају на леђима и трбуху без широког повијања показао се адекватним. Интервал од шестог до осмог месеца по рођењу одојчета оцењен је као критичан и ризичан за развој структурних промена у виду децентрације, односно ацетабуларне дисплазије кука контралатералне стране.

ДИСКУСИЈА

У основи примарне косе карлице налази се неравнотежа мишића изазвана малпозицијом плода. Најчешће се манифестује у другом и трећем месецу по рођењу. Клинички преглед кукова је незаобилазан, али у основи недовољан за егзактну дијагнозу. Неопходна је стална визуелизација, односно објективизација стања кука помоћу ултразвука. У почетној фази развоја косе карлице па до шестог месеца ултразвучни налази су у физиолошким границама. Пре појаве сонографије, ограниченост абдукције кука значила је примену широког повијања, терапијских гаћица и евентуално Павликових ремена. У случају косе карлице то би значило погоршање. Утврђује се да је за дијагнозу у првих шест месеци пресудна ултрасонографија, да је права вредност радиографије у узрасту од две године, а у интервалу између два поменути оба метода комплементарно се допуњују. За косу Вајсманову карлицу патогномоничан је нормалан сонографски налаз до шестог месеца при истовремено јасно израженим контрактурама мишића.

Један од озбиљних разлога зашто се правовремено не открива примарна коса карлица јесте то што се рутински прегледи кукова новорођенчади и одојчади обављају клинички искључиво у положају на леђима. Међутим, преглед кукова на трбуху (тест адукције) је патогномоничан и у том смислу обавезан. Правовремено откривање и физикално лечење спречавају напредовање контралатералног зглоба кука у правцу децентрације, односно дислокације. Према наводима Стриновића, овај ентитет треба безусловно сматрати значајним фактором ризика за настанак тзв. касне патологије. Данас постоје сви услови да се овај феномен малпозиције искорени.

ЗАКЉУЧАК

Примарна абдукциона контрактура кука одојчета – коса Вајсманова карлица – представља малпозициони ентитет. Секундарно настаје прогредирајућа адукциона контрактура контралатералне стране, с ризиком настајања одложене дислокације зглоба кука између шестог и осмог месеца по рођењу. Применом искључиво физикалног третмана могу се постићи одлични резултати у лечењу болесника и успоставити потпуна поновна равнотежа мишића.

ЛИТЕРАТУРА

1. Weissman SL. Congenital dysplasia of the hip. *J Bone Surg* 1954; 36-B:385.
2. Weissman SL. Troubles de croissance de l'extrémité proximale du fémur dans les suites du traitement de la luxation congénitale de la hanche. *Rev Chir Orthop* 1969; 55:331.
3. Griffin PP. Pitfalls of early treatment of congenital dislocation of the hip and cause of failure. In: Tachdjian MO. *Congenital Dislocation of the Hip*. New York: Churchill Livingstone; 1982. p.206.
4. Vukašinić Z, et al. *Oboljenja dečjeg kuka*. Beograd: Institut za ortopedsko-hirurške bolesti „Banjica”; 1994.
5. Matasović T. Dijagnostička vrijednost ograničene abdukcije u displaziji kukova novorođenčadi [habilitacioni rad]. *Zagreb: Medicinski fakultet* 1971; XIX; p.23.
6. Strinović B, Vrdoljak J, Petrović D. Normalne varijacije acetabularnog kuka u dojenačkoj populaciji. *Liječnički vijesnik* 1980; 5(233).
7. Matasović T, Strinović B. *Dječja ortopedija*. Zagreb: Školska knjiga; 1990. p.202-203.
8. Srakar F. *Ortopedska problematika dečjeg kuka od rođenja do završetka rasta*. Kanjiža: Priručnik za pedijatre; 1998 p.95-97.
9. Graf R, Wilson B. *Sonography of the Infant Hip and its Therapeutic Implication*. London: Chapman-Hall; 1995.
10. Harcke HT, Grissom LE. Performing dynamic sonography of the infant hip. *AJR* 1990; 155:837.
11. Vrdoljak J, Pajić D, Lukač I. Mesto i uloga ultrazvuka u dijagnostici kongenitalne displazije kuka. *Med Pregl* 1988; 16(1-2):21.
12. Pajić D. *Ultrazvučna dijagnostika razvojnog poremećaja kuka*. Novi Sad: Stylos; 1999. p.92-95.

PRIMARY ABDUCTOR HIP CONTRACTURE AS DIAGNOSTIC, PROGNOSTIC AND THERAPEUTIC PROBLEM IN CHILD HIP PATHOLOGY

Miloš PAJIĆ¹, Zoran VUKAŠINOVIĆ²

¹Institute of Child and Youth Health Care, Novi Sad; ²Institute of Orthopaedic Surgery "Banjica", Belgrade

ABSTRACT

Coxa obliqua represents a special functional entity in the pathology of the child hip. Authors have confirmed the results of S.L. Weissman and B. Strinovic which claimed that the abductor contracture of the hip was a primary congenital condition that developed as a result of intrauterine malposition, leading later to the contralateral adductor contracture. Critical period for the development of complications was between 6 and 8 month after birth, adductor contracture might keep persisting together with the development of acetabular dysplasia, and later on with ipsilateral subluxation. This malformation has usually been diagnosed within 3 and 6 months of age. It could be connected with some other signs of malposition, such as plagiocephaly, torticollis or infantile thoracic C scoliosis. For the diagnosis of coxa obliqua, the examination of hips in the prone position was very important and the ultrasonic and radiolog-

ical examinations were crucial. The applied treatment used to be exclusively physical rehabilitation. Wide diapering has been contraindicated. In this study, we included 2,500 newborns, 1,300 boys and 1,200 girls (5,000 hips). In 22 cases of coxa obliqua (10%), the excellent results were obtained in 96% of cases. In two unsuccessfully treated cases, a contralateral dysplasia developed, and in one untreated, subluxation. The authors are advocating a systematic and early detection and treatment of the primary coxa obliqua.

Key words: malposition; infant; coxa obliqua; ultrasound

Miloš PAJIĆ
Nikole Tesle 2, 21000 Novi Sad
E-mail: mpajic@eunet.yu

* Рукопис је достављен Уредништву 29. 8. 2006. године.

НАЛАЗ IgG АНТИТЕЛА У СЕРУМУ БОЛЕСНИКА СА СУМЊОМ НА ЦИСТИЧНУ ЕХИНОКОКОЗУ ЈЕТРЕ

Ивана В. РАДОЊИЋ, Александар М. ЏАМИЋ, Валентина С. АРСИЋ-АРСЕНИЈЕВИЋ,
Слободанка В. ЂУКИЋ, Сања М. МИТРОВИЋ

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

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Цистична ехинококоза је паразитска зооноза изазвана пантљичаром *Echinococcus granulosus*. Инфекција јетре је најчешћи клинички облик ехинококозе код људи. Дијагноза ехинококозе јетре може да се утврди на неколико начина: поред добро узете анамнезе и епидемиолошког упитника, важни су клинички статус и клиничка испитивања, као што су рендгенско снимање, преглед ултразвуком, нуклеарна магнетна резонанција, компјутеризована томографија, лабораторијске анализе и испитивања серума. Данас се у дијагностиковању ехинококозе користе различити серолошки тестови: реакција везивања комплемента, имуоелектрофореза, индиректна хемаглутинација, латекс-аглутинација, индиректна флуоресценција и ензимски имунотестови, као што је ELISA.

Циљ рада Циљ истраживања је био да се испита присуство анти-*E. granulosus* антитела ELISA тестом као допунским лабораторијским методом у дијагностиковању ехинококозе код људи.

Метод рада Испитано је 212 болесника због сумње на цистичну ехинококозу јетре. Коришћен је ELISA тест, којим су тражена укупна анти-*E. granulosus* IgG антитела специфична за антиген Б.

Резултати анти-*E. granulosus* антитела су откривена код 26 болесника (12,26%). Код седам болесника код којих је добијен налаз о ултразвучном морфолошком типу цисте класификоване по Гарбију (*Gharbi*) откривена је висока серопозитивност. Граничне вредности теста утврђене су код 15 (7,08%) од 212 испитаника. Код три болесника с граничном вредношћу теста поновљена је анализа из новог узорка серума после 18-22 дана. Код једног болесника тест је поново показао граничну вредност, код другог је потврђена ехинококоза, док је код трећег болесника поновљени узорак показао негативну вредност. Код 171 болесника (80,66%) нису доказана антитела ELISA тестом.

Закључак Независно од познатих и већ прихваћених ограничења испитивања серума, резултати откривања антитела су неопходни показатељи у процени болесника за које се сумња да су оболели од цистичне ехинококозе јетре.

Кључне речи: *Echinococcus granulosus*; јетра; дијагноза; серологија

УВОД

Цистична (унилокуларна) ехинококоза је паразитска зооноза изазвана пантљичаром *Echinococcus granulosus*. Најчешћа локализација ларве овог паразита код људи је јетра. Човек се зарази уношењем јаја *E. granulosus* прљавим рукама, загађеном храном и водом или преко прљавих длака пса. Без обзира на законске прописе и примену мера превенције, ехинококоза данас представља велики проблем, како у свету, тако и код нас [1, 2].

Симптоми болести зависе од локализације хидатидне цисте. Недавна истраживања Екерта (*Eckert*) и Деplаса (*Deplazes*) [3] показују да се инфекција јавља два и по пута чешће у јетри него у плућима. Постојање или изостанак компликација ехинококне болести јетре одређује специфичну симптоматологију која лекара упућује на могућу дијагнозу. Неспецифични симптоми, као што су надимање, мука, повраћање или бол у горњем делу трбуха, могу бити изазвани било којим обољењем дигестивног тракта, али увећана јетра или опипљива маса у епигастријуму захтева додатна испитивања, укључујући и серолошка, која могу да потврде ехинококозу. Неопходно је напоменути да и најмање тегобе у абдомену особа у ендемским областима захтевају детаљно испитивање на могућу ехинококну инфекцију. Алергијске реакције непознатог порекла удружене с тегобама у трбуху, иктерус са холангитисом или евентуалан налаз делића цисте у столици упућују лекара на могућу ехинококозу. Неспецифични биохемијски налази који могу да се ја-

ве код ехинококозе јетре су леукоцитоза, повишена седиментација, повишене вредности трансаминаза, а код иктеруса вредности билирубина и алкалне фосфатазе. Код 25-45% оболелих особа јавља се еозинофилија преко 8% [4].

Дијагноза ехинококозе јетре може да се утврди на неколико начина. Поред добро узете анамнезе и епидемиолошког упитника, важни су клинички статус и клиничка испитивања, као што су рендгенско снимање, преглед ултразвуком, нуклеарна магнетна резонанција, компјутеризована томографија. За потврду дијагнозе неопходно је урадити специфичне лабораторијске анализе којима се откривају специфична антитела или циркулишући антигени паразита. Пункција цисте сумњиве на инфекцију ехинококусом и паразитолошки преглед пунктата се избегавају, нарочито пре хируршког лечења, због опасности од дисеминације садржаја цисте. Данас постоје многи протоколи примене лекова различитих према дози лека, дужини лечења и његовом понављању, који би цисту ослободили инфективних протосколекса пре пункције.

ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања је био да се испита присуство анти-*E. granulosus* IgG антитела ELISA тестом као допунским дијагностичким лабораторијским методом код болесника са клиничком сумњом на ехинококозу јетре.

МЕТОД РАДА

Од октобра 2001. до децембра 2004. године испитано је 212 болесника за које се сумњало да су оболели од ехинококозе јетре. На основу епидемиолошких података утврђено је да су болесници пореклом из различитих крајева Србије, из градске и сеоске средине. Код седам болесника је претходним клиничким испитивањем утврђен ултразвучни морфолошки тип хидатидне цисте класификоване по Гарбију (*Gharbi*). Код два болесника утврђен је морфолошки тип II, односно код пет болесника морфолошки тип IV хидатидне цисте.

У овом испитивању коришћен је *ELISA* тест, којим су тражена укупна анти-*E. granulosus* IgG антитела специфична за антиген Б (AgB) који је добијен из хидатидне течности *E. granulosus*. Солубилне AgB везане за зидове микротитрационе плоче, као и контролне серуме теста припремио је произвођач (*Dialab*, Аустрија). Присуство антитела је одређивано мерењем интензитета боје у спектрофотометру уз филтер таласне дужине од 450 nm (*Termo Electron Corporation, Multiscan Ex, USA*).

На основу позитивних и негативних контролних серума и граничних (*cut-off*) вредности теста, резултати су представљени као негативни (<0,9), позитивни (>1,1) и гранични (0,9-1,1). Код граничних вредности саветовано је понављање анализе из новог узорка серума после 2-4 недеље. Према упутству произвођача, вредност из другог, контролног, узорка серума узимана је као валидан налаз.

РЕЗУЛТАТИ

Од 212 испитиваних болесника *ELISA* тестом су анти-*E. granulosus* антитела доказана код 26 болесника (12,26%). Код седам болесника с позитивним налазом серума забележен је налаз о ултразвучном типу цисте по Гарбију. Код ове групе болесника откривена је висока серопозитивност, односно вредности теста су биле у распону од 3,2 до 5,8 (Табела 1). Код преосталих 19 болесника код којих је на основу претходних клиничких испитивања диференцијалнодијагностички разматрана и цистична ехинококоза јетре, *ELISA* тест је показао јасну серопозитивност.

Граничне вредности теста утврђене су код 15 од 212 испитаника (7,08%). Болесницима с граничним

ТАБЕЛА 1. Резултати испитивања серореактивности болесника са сумњом на цистичну ехинококозу јетре.

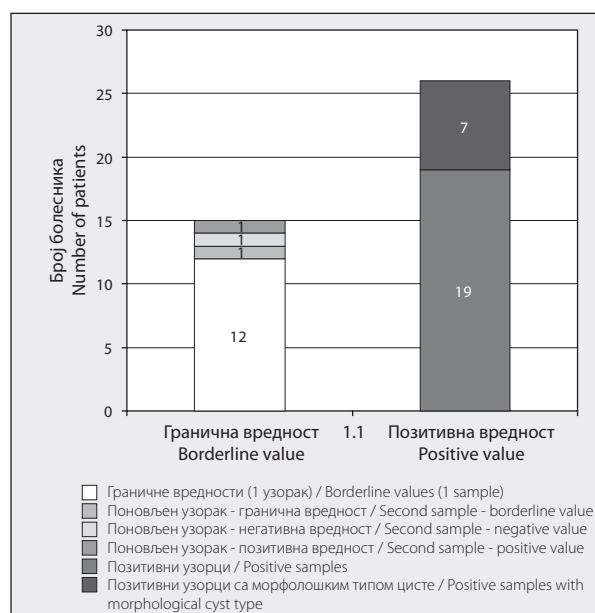
TABLE 1. Seroreactivity in patients with suspected cystic liver echinococcosis.

Резултат теста Test results	Број болесника (%) Number of patients (%)	Вредност теста Test value
Позитиван Positive	26 (12.26)	1.12-5.80
Гранична вредност Borderline	15 (7.08)	0.9-1.1
Негативан Negative	171 (80.66)	<0.9
Укупно Total	212	-

вредностима препоручен је преглед новог узорка серума, који је испитиван после 18-22 дана. Нажалост, од 15 болесника с граничним вредностима теста само код три је поновљена анализа. Код једног од њих тест је поново показао граничну вредност, код другог је потврђена ехинококоза, док је код трећег испитаника поновљени узорак показао негативну вредност (Графикон 1). Код 171 болесника (80,66%) ни су доказана анти-*E. granulosus* антитела *ELISA* тестом (Табела 1).

ДИСКУСИЈА

Данас се у дијагностиковању ехинококозе јетре користе различити серолошки тестови који имају своје предности и мане. Реакција везивања комплемента је врло прихватљив тест, чија је осетљивост 70-80%, али налази немају високу поузданост због лажно позитивних резултата [5]. Реакција везивања комплемента је значајна у надгледању болесника после операције јер брзо постаје негативна, па позитивност теста годину дана после хируршке интервенције указује на могући рецидив болести. Имуноелектрофореза је позитивна у 80-90% случајева и користи се у надгледању оперисаних болесника, а позитивност две године после операције указује на могући рецидив [5]. Индиректна хемаглутинација има осетљивост до 85%, али даје лажно позитивне резултате због могуће унакрсне реактивности са шистозомама и нематодама [6]. Латекс-аглутинација се примењује у примарној дијагностици и не даје унакрсне реакције с антигенима других паразита, међутим, није погодан тест за надзор болесника јер је позитиван дуго након операције. Индиректна имунофлуоресценција је тест који је брз и лак за извођење, његова осетљивост је 78% и погодан је за примарну дијагностику ехинококозе [5, 7, 8]. Недостатак овог теста је у томе што даје позитиван налаз две-три године после операције. Погодност



ГРАФИКОН 1. Приказ болесника с граничним и позитивним вредностима *ELISA* теста.

GRAPH 1. Patients with borderline and positive values of *ELISA* test.

ELISA теста је у томе што је лак и једноставан за извођење и што има задовољавајућу осетљивост од 80 до 90% и специфичност од 75 до 90% [9]. Међутим, постоје различите болести и стања где може да се јави унакрсна серореактивност, као што су цистицеркоза, шистозомоза, онкоцеркоза, токсоплазмоза, лајшманиоза, тенијаза, цисте и болести јетре друге етиологије, малигна обољења и хронични имуни поремећаји [9]. У литератури нема података о унакрсној серореактивности између цистичне и алвеоларне ехинококозе која је изазвана врстом *E. multilocularis*. Нека истраживања указују на то да би претходно наведени имунодијагностички тестови могли да се користе као почетне анализе после којих треба урадити неки од потврђених тестова, као што су имуноелектрофореза или имуноблот [10].

Збихи (*Sbihi*) и сарадници [11] су истраживали присуство анти-*E. granulosus* антитела *ELISA* тестом коришћењем различитих антигена. Раније поменути аутори су испитивали болеснике са хидатидозом, цистицеркозом, токсоплазмозом и лајшманиозом применом различитих антигена, као што су хомогенат протосколекса, хидатидна течност, гликопротеинска фракција из хидатидне течности и *Ag5/B* фракција из хидатидне течности. Најбољи резултати, односно најмања унакрсна реактивност добијена је коришћењем *Ag5/B* фракције из хидатидне течности. Руководи се претходним подацима, аутори су изабрали тест у којем се као антиген користи *AgB*.

ELISA тестови у којима се користе непрерађени цистични антигени, као што је рађено и у овом истраживању, имају осетљивост 80-90%, па је за одређени проценат неоткривених инфекција одговорна осетљивост теста [12]. У овом раду су тестирани серуми болесника за које се сумњало да су оболели од ехинококозе јетре, али је 80,66% болесника било серонегативно. Разлози серонегативности могу бити многобројни. Различита испитивања показују да имуна толеранција на антигене ехинокока оставља око 30% болесника имунолошки немим, односно да се, без обзира на инфекцију, производња анти-*E. granulosus* IgG антитела открива код 60-80% болесника. Аутори овог рада наводе случај болеснице из 2000. године која је оперисана због ехинококне цисте јетре пречника од шест центиметара, код које у два узорка серума пре операције нису откривена анти-*E. granulosus* антитела (необјављени подаци). Узрок серонегативности може да буде и формирање имуних комплекса. Крејг (*Craig*) [13] је још 1986. године показао да циркулишући паразитски антигени могу да „заробе“ антитела, која у том случају не могу да се открију *ELISA* тестом.

Роган (*Rogan*) и Крејг (*Craig*) [14] су 1997. године показали да на серореактивност која се открива *ELISA* тестом утиче ултразвучни морфолошки тип цисте класификоване по Гарбију. Постоје мишљења да ови морфолошки типови представљају напредне развојне облике хидатидне цисте, од високо вијабилне унилокуларне цисте (типови I и II) ка септираним и хетерогеним цистама (типови III и IV), односно калцификованим цистама (тип V). Утврђено је да се серопозитивност повећава како се циста развија и да нагло пада код типа V. Антиген Б, који је коришћен у овом испитивању, јесте антиген избора за откривање специ-

фичних изотипова IgG антитела која су јасно повезана с напредним облицима ехинококне цисте [10]. И даље се мало зна о имуних механизмима који утичу на овакав развој серореактивности, али се претпоставља да важну улогу имају CD4+ Т лимфоцити [14].

Један проценат серума испитиваних *ELISA* тестом показује граничне вредности титра антитела [6]. Претпоставља се да се граничне вредности јављају на почетку инфекције, када је количина антитела мала, или зато што је ниво специфичних антитела променљив у зависности од локализације и развојног стадијума цисте. Ниво специфичних антитела је знатно виши када се циста налази у јетри, док цисте других локализација доводе до слабијег хуморалног имуног одговора. Код болесника код којих је утврђена гранична вредност титра антитела предлаже се понављање анализе из новог узорка серума после 2-4 недеље. Очекује се да ће за то време, ако болест постоји, титар специфичних антитела достићи ниво који може да се открије *ELISA* тестом [15].

ЗАКЉУЧАК

Дијагноза ехинококозе код људи је сложена због тога што ниједан дијагностички преглед не открива све инфициране болеснике. Независно од познатих и већ прихваћених ограничења анализа серума, резултати испитивања присуства и количине специфичних антитела су неопходни показатељи у процени болесника за које се сумња да су оболели од цистичне ехинококозе јетре. Прихваћен је став да се, ради превазилажења проблема у серодијагностици ехинококозе, користи комбинација различитих типова имунолошких тестова.

ЗАХВАЛНИЦА

Захваљујемо Вељку Страјини, студенту четврте године Медицинског факултета у Београду, на техничкој помоћи у припреми рада.

ЛИТЕРАТУРА

- McManus DP, Zhang W, Li J, Bartelley PB. Echinococcosis. Lancet 2003; 362:1295-304.
- Seimenis A. Overview of the epidemiological situation on echinococcosis in the Mediterranean region. Acta Tropica 2003; 85:191-5.
- Eckert J, Deplazes P. Biological, epidemiological and clinical aspects of echinococcosis, a zoonosis of increasing concern. Clin Microbiol Rev 2004; 17:107-35.
- Safioleas M, Misiakos E, Manti C. Diagnostic evaluation and surgical management of hydatid disease of the liver. World J Surg 1994; 18:859-65.
- Zhang W, Li J, McManus DP. Concepts in immunology and diagnosis of hydatid diseases. Clin Microbiol Rev 2003; 16:18-36.
- Poretti D, Felleisen E, Grimm F, et al. Differential immunodiagnosis between cystic hydatid disease and other cross-reactive pathologies. Am J Trop Med Hyg 1999; 60:193-98.
- Milićević M. Hydatid disease. In: Blumgarth LH, editor. Surgery of the liver and biliary tract. Churchill Livingstone; 1994. p.1121-50.
- Kranjčić-Zec I. Uporedno ispitivanje vrednosti RVK i indirektnog imunofluorescentnog testa u slučajevima humane ehinokokoze [magistarski rad]. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 1978.

9. Shambesh MK, Craig PS, Wen H, Rogan MT, Paolillo E. IgG1 and IgG4 serum antibody responses in asymptomatic and clinically expressed cystic echinococcosis patients. *Acta Tropica* 1997; 64:53-63.
10. Ortona E, Rigano R, Buttari B, et al. An update on immunodiagnosis of cystic echinococcosis. *Acta Tropica* 2003; 85:165-71.
11. Sbihi Y, Janssen D, Osuna A. Serologic recognition of hydatid cyst antigens using different purification methods. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1996; 24:205-11.
12. Babba H, Messadi A, Masmoudi S, et al. Diagnosis of human hydatidosis: comparison between imagery and six serologic techniques. *J Trop Med Hyg* 1994; 50:64-8.
13. Craig PS. Detection of specific circulating antigen, immune complexes and antibodies in human hydatidosis from Turkana (Kenya) and Great Britain, by enzyme immunoassay. *Parasite Immunol* 1986; 8:171-88.
14. Rogan MT, Craig PS. Immunology of *Echinococcus granulosus* infections. *Acta Tropica* 1997; 67:7-17.
15. Schantz PM, Gottstein B. Immunodiagnosis of parasitic diseases. In: Schantz PM, editor. *Helminths Diseases*. Academic Press; 1986. p.69-107.

IgG SERUM ANTIBODY RESPONSES IN SUSPECTED LIVER CYSTIC ECHINOCOCCOSIS PATIENTS

Ivana V. RADONJIĆ, Aleksandar M. DŽAMIĆ, Valentina S. ARSIĆ-ARSENIJEVIĆ, Slobodanka V. ĐUKIĆ, Sanja M. MITROVIĆ
Institute of Microbiology and Immunology, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade

Introduction Cystic echinococcosis is a parasitic zoonosis caused by a tapeworm *Echinococcus granulosus*. Liver infection is the most common form of human echinococcosis. Diagnosis of liver echinococcosis could be made by different methods. It is very important to have good anamnesis and epidemiological evaluation, clinical status and clinical investigations such as X-ray examination, ultrasonography, nuclear magnetic resonance, computerized tomography, laboratory analysis and serology. Different serologic tests could be used for diagnosis of echinococcosis: complement fixation test, immunoelectrophoresis, indirect haemagglutination, latex agglutination, indirect fluorescence test and enzyme immunoassays such as ELISA test.

Objective The aim of this study was to investigate anti-*E. granulosus* antibodies by ELISA test as a complementary laboratory method in the diagnosis of human echinococcosis.

Method In this study, we investigated 212 patients of suspected liver cystic echinococcosis. ELISA test was used for detection of whole anti-*E. granulosus* IgG antibodies specific for AgB.

Results Out of 212 patients, in 26 (12.26%) patients echinococcosis was confirmed by ELISA test. In 7/26 patients who had data about the ultrasonographic morphological type of cyst according to Gharbi, high values of seropositivity were

found. Borderline values were found in 15/212 (7.08%) patients. In three patients with borderline values, second sera samples were examined after 18-22 days. In one patient, the test showed the same value, in the second patient echinococcosis was confirmed while in the third, the test showed a negative value. In 171 (80.66%) patients, anti-*Echinococcus* antibodies were not found by ELISA test.

Conclusion It has already been known that serological investigation has some limitations, but detection of specific antibodies remains an indispensable mark in evaluation of suspected liver cystic echinococcosis patients.

Key words: *Echinococcus granulosus*; liver; diagnosis; serology

Ivana V. RADONJIĆ
Laboratorija za parazitologiju
Institut za mikrobiologiju i imunologiju
Medicinski fakultet
Dr Subotića 1, 11000 Beograd
Tel/faks: 011 268 5584
E-mail: medparbg@eunet.yu

ЕФЕКАТ КОРЕКЦИЈЕ ГРЕШКЕ МЕРЕЊА ВРШНОГ ЕКСПИРИЈУМСКОГ ПРОТОКА ПИКФЛОУМЕТРОМ СА РАЈТОВОМ СКАЛОМ НА ПРОЦЕНУ ТЕЖИНЕ НАПАДА АСТМЕ КОД ДЕЦЕ

Драгана СТАМАТОВИЋ¹, Нада БОКАН-ЕРДЕЉАН²

¹Приватна педијатријска ординација *Primum vivere*, Крушевац;

²Универзитетска дејча клиника, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Мерење вршног експираторног протока (PEF) је саставни део бројних смерница за лечење астме. Унапређеним калибрационим техникама установљена је нелинеарност традиционалне Рајтове (Wright) скале мерача PEF (пикфлоуметра). Од 1. септембра 2004. године у неким европским земљама саветована је примена пикфлоуметара са скалом чија је нелинеарност коригована (стандард ЕН13826). Корекција вредности PEF читаних на Рајтовој скали могућа је помоћу једначине др М. Милера (Miller).

Циљ рада Циљ рада је био да се процени у којој мери корекција вредности PEF утиче на интерпретацију резултата мерења и доношење одлуке у лечењу астме код деце.

Метод рада Испитано је 35 деце оболеле од интермитентне и 75 деце оболеле од стабилне перзистентне астме узраста 6-16 година, која су остварила 8.393 мерења PEF пикфлоуметром типа Виталограф (Vitalograph) са Рајтовом скалом. Добијене вредности изражене су пре и после корекције као проценат најбоље личне вредности (*personal best* – PB). Ефекат корекције анализиран је у односу на смернице Британског торакалног удружења за лечење егзацербације астме.

Резултати Уопштено, корекција снижава вредности PEF. Највеће просечно процентуално одступање (20,70%) коригованих вредности од измерених установљено је код испитаника који остварују PB у опсегу 250-350 l/min. Упркос томе, интерпретација PEF у овој подгрупи се кориговањем мења у само 2,41% мерења. Најмање просечно процентуално одступање (15,72%) уз истовремено највећи ефекат корекције на тумачење резултата (у 22,65% мерења) забележено је код деце чији је PB био већи од 450 l/min. Код укупно 73 испитаника (66,37%) корекција мења клиничко тумачење неких вредности PEF. Код 13 деце (11,8%) неке вредности после корекције указују на изостанак или блажи степен бронхоопструкције. Код 27 деце (24,54%) више од 10%, а код 11 (10%) више од 20% PEF добијених корекцијом указује на потребу за енергичнијим лечењем.

Закључак Анализа ефекта корекције вредности PEF читаних на Рајтовој скали указује на могућност прецењивања потребе за лечењем код млађе или ниже деце, а потцењивања код старије или више деце уколико се мерења врше старим типом пикфлоуметра. Кориговање нелинеарности скале предуслов је за ослањање водича за лечење астме на мерење PEF.

Кључне речи: пикфлоуметар; нелинеарност; деца; астма

УВОД

Мерење вршног експираторног протока (*peak expiratory flow* – PEF) званично је препоручено и широко прихваћено као једноставно, јефтино и ефикасно помоћно средство за постављање дијагнозе астме и надзор оболелих особа [1, 2]. Први апарат за мерење PEF – пикфлоуметар конструисао је Рајт (Wright) 1958. године. Годинама касније PEF је мерен различитим типовима пикфлоуметара са Рајтовом скалом. Она је направљена на основу велике серије измерених експираторних протока ваздуха и имала је једнак размак између подеака. Пре више од десет година тачност оригиналне Рајтове скале доведена је у питање. Употребом серије механички добијених репродукцијских профила протока ваздуха који су првобитно коришћени за калибрисање спирометра, откривена је нелинеарност у њеном средњем делу [3, 4]. После саопштења о недовољној тачности пикфлоуметара, доктор Мартин Милер (Miller) је дефинисао особине PEF профила у популацији [5] и указао на ограничене калибрационе могућности система пумпи које је препоручило Америчко торакално удружење (ATS) [6, 7]. Унапређеном техником испитивања компјутерски контролисаном експлозивном декомпресијом откривене су нове грешке мерења које могу довести до неодговарајуће класификације особа оболелих од аст-

ме и погрешне процене тежине егзацербације [8, 9]. Због тога се од 1. септембра 2004. године у Великој Британији и неколико других европских земаља саветовала примена пикфлоуметара код којих је нелинеарност скале коригована (стандард ЕН13826). Очекује се да ће промена скале обезбедити висок степен тачности мерења приближан оном који се добија помоћу пнеумотахографа.

Већина писаних планова за самолечење особа оболелих од астме заснива се на терапијским зонама које су ограничене договорно одређеним вредностима PEF израженим као проценат у односу на референтну или најбољу личну вредност (*personal best* – PB). Преовлађује став да је PB најбоља индивидуална референтна вредност. У складу с променом положаја PEF дуж поменутих терапијских зона, болесник сам треба да предузме унапред разрађене кораке у лечењу. На сличан начин осмишљени су и многи алгоритми за лечење акутне егзацербације астме у ординацији лекара [1, 2]. Предуслов за ослањање ових алгорита на мерење PEF је тачност инструмента за мерење. Највећи број особа оболелих од астме у овом тренутку и даље има пикфлоуметар са Рајтовом скалом. Осим тога, у току је велики број студија у којима су у употреби стари мерачи PEF. Стога се препоручује да се до замене пикфлоуметара вредности PEF читане на Рајтовој скали коригују на основу једначине др Миле-

ра [3, 10]. Познато је да се већина вредности *PEF* које остварују деца налази у опсегу 200-400 *l/min*, дакле, у делу традиционалне Рајтове скале, у којем је апсолутна грешка мерења највећа. У исто време уочена нелинеарност варира дуж скале, тако да корекција *PEF* и одговарајућег *PB* није пропорционална, па је и њихов однос после корекције промењен.

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се процени ефекат корекције вредности *PEF* читаних на традиционалној Рајтовој скали пикфлоуметра на основу једначине др Милера на интерпретацију резултата мерења и доношење одлуке у лечењу астме код деце.

МЕТОД РАДА

Ретроспективним дескриптивно-аналитичким истраживањем обухваћено је 110 деце оболеле од интермитентне астме или благог, односно средње тешког облика перзистентне астме. Деца су у периоду од јануара 1999. до маја 2003. године била укључена у студију чији је циљ била процена значаја мерења дневних варијација *PEF* испитаника оболелих од астме [11]. На почетку истраживања деца су детаљно прегледана и измерене су им телесна висина и маса. Функција плућа процењена је анализом кривуље проток-волумен добијене помоћу апарата Флоускрин (*Flowscreen-Jeager, Erich Jeager GmbH & Co KG Wuerzburg, Germany*). Сви испитаници су могли да користе инхалационе бета-2 агонисте кратког дејства (салбутамол 100 μg /удах) према потреби. Деца с перзистентном астмом примала су топијске кортикостероиде (флутиказон пропионат, 250 μg на дан у две дозе) током читавог периода надгледања. Свако дете добило је нови пикфлоуметар типа Виталограф (*Vitalograph, Buckingham, UK*) са традиционалном Рајтовом скалом. Техника мерења је детаљно објашњена и демонстрирана. Остварене вредности *PEF* испитаници су бележили у стандардни образац. Током дана требало је остварити најмање два мерења – јутарње и вечерње. Ако су коришћени бронходилататори, број мерења је био већи: четири пута дневно по два мерења (непосредно пре и 10 минута после примене лека). При сваком мерењу требало је начинити од три до пет маневара форсираног еспирајума како би се добиле најмање две вредности *PEF* које се међусобно разликују за највише 30 *l/min* [12]. Од свих вредности које показују овакав степен слагања, у образац је требало уписати највећу. Испитаници су надгледани од три до пет недеља. У периоду оптималне контроле болести одређен је *PB* сваког детета. За период оптималне контроле сматран је период од најмање две узастопне недеље без симптома болести и потребе за применом бронходилататора. Ради детаљније анализе ефекта корекције *PEF* на тумачење резултата, основна група испитаника је стратификована на основу опсега скале у којем дете остварује *PB*. Подгрупу 1 је чинило 13 деце која су остварила *PB* до вредности 250 *l/min*, подгрупу 2 је чинило 47 деце ко-

ја су остваривала *PB* у опсегу 250-350 *l/min*, подгрупу 3 су чинила 42 испитаника чији је *PB* био 350-450 *l/min*, док је у подгрупу 4 сврстано осам испитаника чији је *PB* био већи од 450 *l/min*. Корекција остварених вредности *PEF* извршена је на основу једначине: $PEF_{\text{korigovano}} = 0,00090 \times (PEF)^2 + 0,373 \times PEF + 47,4$ [3, 10]. Количник *PEF* и одговарајућег *PB* помножен са 100 и изражен као проценат узет је за индекс дестабилизације астме – *PEF/PB* (%). Све вредности индекса *PEF/PB* (%) пре кориговања разврстане су у три категорије које одговарају опсезима терапијских зона алгорита Британског торакалног удружења (*BTS*) за лечење акутне егзацербације астме [2]. У зону 1 су сврстане вредности *PEF* веће од 75% *PB*. Зона 2 обухватала је *PEF* у опсегу 50-75% *PB*, док су вредности мање од 50% *PB* припадале зони 3. По истом принципу разврставање је урађено после корекције *PEF*.

Статистичка анализа

Сва нумеричка обележја посматрања описана су класичним методима дескриптивне статистике. Статистичка поређења вршена су Студентовим *t*-тестом за везане и независне узорке или аналогним тестовима непараметарске статистике: Вилкопсоновим (*Wilcoxon*) тестом и Ман-Витнијевим (*Man-Whitney*) *U*-тестом. За поређење учесталости коришћен је χ^2 -тест. При одређивању теоретских вредности тестова најмањи ниво значајности био је 0,05. Статистичка обрада података урађена је помоћу програмског пакета *SPSS v.7.5*.

РЕЗУЛТАТИ

Анализиране су вредности *PEF* добијене од 35 деце с интермитентном и 75 деце са перзистентним обликом астме (Табела 1). Између испитиваних група није било статистички значајних разлика у односу на основне одлике. Због тога је ефекат корекције *PEF* анализиран за групу у целини. Деведесет процената вредности *PEF* остварених у овом истраживању било је у опсегу 170-380 *l/min*. Ефекат корекције *PEF* на његову интерпретацију по подгрупама добијеним стратификацијом основне групе испитаника на основу *PB* приказан је у табели 2. Интермитентна и перзистентна астма у подгрупама биле су заступљене у упоредном односу ($p=0,069$).

За групу у целини установљено је да корекција смањује апсолутне вредности *PEF*, укључујући и *PB*, као и однос *PEF/PB* (%). На графикону 1 дат је упоредни приказ просечног процентуалног одступања (ППО) коригованих *PEF* и *PB* у односу на измерене вредности по подгрупама. Само у подгрупи 1 (најмлађа и истовремено најнижа деца) ППО вредности које су добијене корекцијом у односу на измерене вредности мање су за *PEF* (19,76%) него за *PB* (21,24%). Код ове деце се после корекције поправио однос *PEF/PB* (%). У подгрупама 2-4 је било обрнуто: *PEF* после корекције процентуално више одступа од измерених вредности него *PB*. Одступање је за обе вредности највеће, али међусобно најприближније у подгрупи 2 (20,70%

ТАБЕЛА 1. Основне одлике испитиваних група.
TABLE 1. Basic characteristics of the study groups.

Параметар Parameter	Испитаници с интермитентном астмом Patients with intermittent asthma	Испитаници с перзистентном астмом Patients with persistent asthma	<i>p</i>
Пол (дечаџи/девојџице) Sex (boys/girls)	21/14	45/30	1
Узраст (године) Age (years)	9.48±2.80	8.71±2.39	0.196
Телесна висина (cm) Height (cm)	141.17±16.03	136.71±14.11	0.178
Телесна маса (kg) Weight (kg)	35.60±11.52	33.33±10.64	0.299
Дужина надгледања (дани) Duration of monitoring (days)	28.03±6.64	28.36±7.20	0.754
FEV ₁ % референтне вредности FEV ₁ % predicted values	94.21±12.68	89.91±16.45	0.277
PB (l/min)	352.00±83.81	328.27±71.17	0.200

FEV₁ – форсирани експиријумски волумен у првој секунди; PB – најбоља лична вредност PEF
 FEV₁ – forced expiratory volume in first second; PB – personal best PEF

ТАБЕЛА 2. Основне одлике подгрупа добијених стратификацијом основне групе на основу PB и приказ ефекта корекције PEF на индекс де-стабилизације астме PEF/PB (%) по подгрупама.

TABLE 2. Basic characteristics of the subgroups obtained by study group stratification based on PB and effect of PEF correction on asthma as related to destabilization index PEF/PB(%) in the subgroups.

Параметар Parameter		Укупно Total	Подгрупе* Subgroups*			
			1	2	3	4
Број испитаника Number of subjects		110	13	47	42	8
Број испитаника с интермитентном астмом/перзистентном астмом** Patients with intermittent asthma/persistent asthma**		35/75	4/9	9/38	19/23	3/5
Узраст (године) Age (years)		8.95±2.94	6.6±0.63	7.54±1.47	10.69±2.21	12.07±1.98
Телесна висина (cm) Height (cm)		138.13±14.82	123.69±7.43	129.17±8.50	148.17±10.18	161.50±9.47
PEF (број мерења) PEF (number of measurements)		8383	965	3653	3174	601
PEF (l/min)	Пре корекције Before correction	271.41±70.35	183.82±26.00	235.33±38.48	319.17±45.49	379.02±65.09
	После корекције After correction	219.37±62.65	146.99±18.00	186.35±30.04	260.00±42.24	321.87±71.63
PB (l/min)	Пре корекције Before correction	335.82±75.85	223.08±17.74	292.45±26.56	392.02±23.76	478.75±50.55
	После корекције After correction	279.30±76.22	175.66±13.55	234.12±23.89	332.44±25.79	434.27±66.75
PEF/PB (%)	Пре корекције Before correction	81.31±11.33	82.77±9.68	80.98±12.32	81.55±10.87	80.43±9.50
	После корекције*** After correction***	79.60±11.70	84.09±8.45	80.24±12.04	78.35±11.87	75.27±10.73
PEF _{икт} (%)***	↑	527 (6.2)	0 (0)	82 (2.25)	309 (9.74)	136 (22.63)
PEF _{cci} (%)***	↓	92 (1)	86 (8.9)	6 (0.16)	0 (0)	0 (0)

* Подгрупе су добијене стратификацијом основне групе испитаника на основу интервала скале у којем је остварен PB: 1 – PB<250 l/min; 2 – 250≤PB<350 l/min; 3 – 350≤PB<450 l/min; 4 – PB≥450 l/min

** *p*=0,069

*** *p*<0,01 за све подгрупе и групу у целини

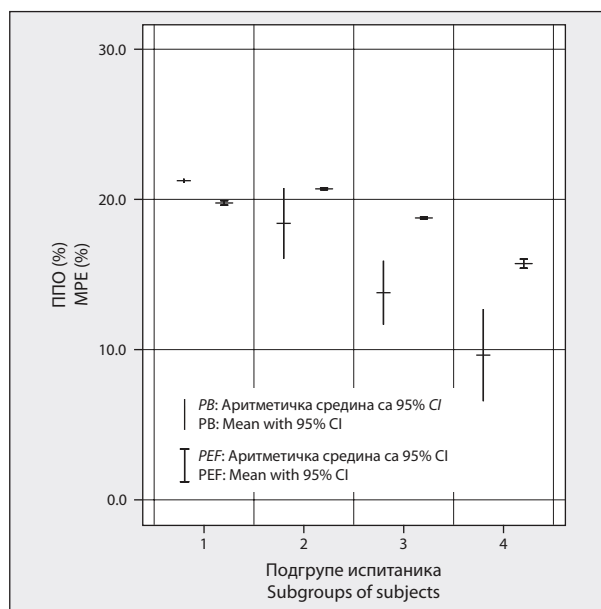
PEF – вршни експиријумски проток; PB – најбоља лична вредност PEF; PEFикт – PEF с измењеним клиничким тумачењем после корекције; ↑ – прелазак у вишу терапијску зону; ↓ – прелазак у нижу терапијску зону (Терапијске зоне одређене су на начин описан у одељку Метод рада: нижом терапијском зоном сматра се зона у којој је степен бронхоопструкције тежи и обележена је нижим бројем.)

*Subgroups are obtained by stratification of the basic study group based on scale interval with achieved PB: 1 – PB<250 l/min; 2 – 250≤PB<350 l/min; 3 – 350≤PB<450 l/min; 4 – PB≥450 l/min

** *p*=0.069

*** *p*<0.01 for all subgroups and whole study group

PEF – peak expiratory flow; PB – personal best PEF; PEFcci – PEF with changed clinical interpretation after correction; ↑ – transition into the higher therapy zone; ↓ – transition into the lower therapy zone. (Therapy zones are defined as described in the section Method: lower therapy zone is the zone with more severe degree of airflow limitation marked with the lower number.)



ППО – просечно процентуално одступање коригованих вредности PEF од измерених; PEF – вршни експираторски проток; PB – најбоља лична вредност PEF; CI – интервал поверења

* Подгрупе испитаника: 1 – PB < 250 l/min; 2 – 250 ≤ PB < 350 l/min; 3 – 350 ≤ PB < 450 l/min; 4 – PB ≥ 450 l/min

MPE – mean percentage error of corrected PEF; PEF – peak expiratory flow; PB – personal best PEF; CI – confidence interval

* Subgroups: 1 – PB < 250 l/min; 2 – 250 ≤ PB < 350 l/min; 3 – 350 ≤ PB < 450 l/min; 4 – PB ≥ 450 l/min

ГРАФИКОН 1. Просечно процентуално одступање коригованих PEF и PB од измерених вредности са 95-процентним интервалом поверења. Приказ је дат по подгрупама добијеним стратификацијом основне групе на основу PB.

GRAPH 1. Mean percentage error of corrected PEF and PB from measured values with 95% confidence interval. Presentation is given for subgroups obtained by study group stratification based on PB.

за PEF и 18,40% за PB). Нешто мање одступање бележи се у подгрупи 3 (18,77% за PEF и 13,79% за PB), а најмање у подгрупи 4 (15,72% за PEF и 9,63% за PB). Са смањењем просечног процентуалног одступања, међутим, повећава се међусобна разлика у одступању ове две вредности, тако да је она највећа у подгрупи 4 (најстарија и највиша деца обухваћена истраживањем). Почевши од подгрупе 2, средње вредности индекса PEF/PB (%) се најпре лагано, а затим све израз

зитије смањују у односу на вредности пре корекције. Установљене разлике између вредности индекса PEF/PB (%) пре и после корекције за све четири подгрупе су статистички високо значајне ($p < 0,01$). Број вредности PEF који корекцијом мења клиничко тумачење (PEF_{факт}) такође је значајан ($p < 0,01$). Док у подгрупи 1 значајан број PEF прелази у вишу терапијску зону, која означава блажи степен или изостанак егзацербације астме, од подгрупе 2 према подгрупи 4 постепено се повећава број PEF који указују на тежи степен бронхоопструкције (Табела 2).

Ефекат корекције PEF на индивидуални терапијски приступ дат је у табели 3. Приближно једна трећина испитаника (37-33,63%) током читавог периода надгледања нема ниједну промену тумачења PEF после корекције. Код готово две трећине испитаника (73-66,37%) корекцијом неких вредности PEF мења се њихово клиничко тумачење. Код ове деце индекси PEF/PB (%) померају се у вишу или нижу терапијску зону и говоре о прецењеној или потцењеној потреби за применом лекова пре корекције. Код 26 испитаника (23,64%) забележено је више од 10% коригованих PEF који указују на тежу бронхоопструкцију и потребу за енергичнијим терапијским приступом, док је код 11 деце (10,0%) оваква промена забележена у више од 20% мерења.

ДИСКУСИЈА

Основна замисао аутора алгоритама за лечење акутне егзацербације астме у ординацији лекара и писаних планова за самолечење оболелих особа заснованих на мерењу PEF јесте да клиничка интерпретација резултата мерења буде конзистентна. Једна вредност требало би да има увек исто тумачење и исте клиничке последице. У пракси, међутим, свако мерење суочено је с грешкама у тачности и прецизности. Грешка у тачности представља систематску разлику између стварне и измерене вредности. Линеарност апарата показује колики је опсег тачних мерења [13]. Према критеријумима ATS, прихватљива тачност за пикфлоуметре је одступање од калибрационе вредности за $\pm 10\%$ или ± 10 l/min [13]. Критеријум EPC је строжи, дозвољава се одступање од $\pm 5\%$ или ± 5 l/min

ТАБЕЛА 3. Структура групе испитаника на основу ефекта корекције PEF на индивидуални терапијски приступ.

TABLE 3. Structure of the basic study group based on effect of PEF correction in personal management approach.

Параметар Parameter	Број испитаника (%) Number of subjects (%)	PB (l/min)	Број измерених PEF Number of measured PEF	
			Укупно Total	PEF _{факт} (%) PEF _{факт} (%)
A	13 (11.82)	235.77±29.71	1093	63 (5.76) ↓
B	37 (33.64)	288.92±37.84	2592	0 (0)
C	60 (54.54)	386.08±58.80	4708	522 (11.08) ↑

A – испитаници код којих неке вредности PEF после корекције указују на изостанак или блажи степен бронхоопструкције; B – испитаници код којих неке вредности PEF после корекције указују на тежи степен бронхоопструкције; PB – најбоља лична вредност PEF; PEF – вршни експираторски проток; PEF_{факт} – PEF с измењеним клиничким тумачењем после корекције; ↓ – прелазак у нижу терапијску зону; ↑ – прелазак у вишу терапијску зону

A – subjects in whom some corrected values indicate absence or milder degree of airflow obstruction; B – subjects without effects on interpretation of PEF; C – subjects in whom some corrected values indicate more severe degree of airflow obstruction; PB – personal best PEF; PEF – peak expiratory flow; PEF_{факт} – PEF with changed clinical interpretation after correction; ↓ – transition into lower therapy zone; ↑ – transition into higher therapy zone

[14]. При процени тачности шест различитих типова апарата с традиционалном Рајтовом скалом калибрацијом пумпом Арчија Пинкока (*Archie Pincock*), Милер и сарадници [3] су доказали да апарати остварују слично премашивање вредности за око 80 l/min у средњем делу скале између 300 и 500 l/min. Камаргос (*Camargos*) и сарадници [15] су испитали тачност девет различитих пикфлоуметара са Рајтовом скалом Џонсовом (*Jones*) пумпом. Критеријуми *ATS* били су испуњени у 34,7% мерења, а критеријуми *ERS* у само 22,2%. Фолџеринг (*Folgering*) и сарадници [16] су после поређења вредности *PEF* испитаника читаних на Флајшовом (*Fleish*) пнеумотахографу и серијски надовезаном пикфлоуметру саопштили да Мини-Рајт дозвољену грешку од 10% превазилази у 20%, а Виталограф у 18% мерења. И други аутори су дошли до сличних сазнања [17, 18].

Употреба апарата за који се знало да није довољно тачан последњих десет година оправдавана је чињеницом да пикфлоуметар није спирометар и да се од њега не очекује апсолутна тачност. Оцењено је да је у овом случају прецизност важнија од тачности [13]. Прецизност представља способност апарата да покаже исту или приближну вредност при понављаном мерењу истих познатих величина чак и када измерена вредност није тачна. Грешка у прецизности је нумеричка разлика између узастопних мерења [13]. Ако се мерење увек врши истим апаратом, он ће за исту особу показивати осцилације чија би интерпретација требало да буде довољно информативна без обзира на недовољну тачност. Ово се може упоредити с понављаним мерењем на истој недовољно тачној ваги. Упркос нетачности, имамо добар увид у то да ли губимо или добијамо на тежини. Већина мерних инструмената има бољу прецизност него тачност. Опсежна анализа прецизности 357 пикфлоуметара које је користило 255 испитаника, остваривши 1.026 мерења током 26 недеља, показала је задовољавајућу просечну прецизност од 1,2% (0,06-11,5%) [19]. Међутим, апсолутна вредност *PEF* нема посебан значај јер се не може поредити између деце различитог узраста, пола, висине и етничког порекла. С друге стране, она није од велике користи ни за појединца будући да зависи од антропометријских мера које се у детињству брзо и интензивно мењају. Због тога се изражава као проценат референтне или најбоље личне вредности (*PB*). Практични аспект установљене нетачности пикфлоуметара са Рајтовом скалом је условљен чињеницом да је нетачност променљива дуж скале. Непропорционална корекција *PEF* и одговарајућег *PB* мења њихов однос, а његова промена утиче на клиничку поруку коју болесник или лекар добијају. Нетачност пикфлоуметра на тај начин добија нову димензију. Корекција вредности *PEF* на основу регресионе једначине др Милера доводи до промене не само апсолутне вредности *PEF*, већ и до значајне промене клиничке интерпретације резултата мерења. За групу у целини просечна вредност индекса *PEF/PB* (%) се смањује од вредности 81,31% до 79,60%. Ова промена, упркос статистичкој значајности, не изгледа клинички значајна. Вредности 81,31% и 79,60% приближне су средњим вредностима индекса *PEF/PB* (%) пре и после корекције у подгрупи 2 ($250 \leq PB < 350$), у којој је

ефекат корекције *PEF* на промену индекса *PEF/PB* (%) најмањи (Табела 2). У исто време ова деца остварила су највећи број мерења (3.653), тако да „повлаче“ мере централне тенденције целе групе у свој опсег. Након стратификације основне групе, значај корекције *PEF* је очигледнији. Најмлађа и најнижа деца (подгрупа 1) поправљају однос *PEF/PB* (%), док се он постепено смањује од подгрупе 2 према подгрупи 4, у којој су најстарија и највиша деца. Упркос томе што кориговане вредности *PEF* у подгрупи 2 највише (20,70%), а у подгрупи 4 најмање (15,72%) одступају од измерених, клиничко тумачење *PEF* се у подгрупи 2 знатно мења, а у подгрупи 4 много значајније. Просечно процентуално одступање за *PEF* и *PB* у подгрупи 2 је највеће, али истовремено и међусобно најприближније, тако да се ефекат корекције најмање одражава на однос *PEF/PB* и на његову клиничку интерпретацију. Просечна вредност индекса *PEF/PB* (%) у подгрупи 2 смањује се за само 0,74%, а клиничко тумачење *PEF* мења се у свега 2,41% мерења. У подгрупи 4 смањење просечне вредности индекса је изразитије (за 5,16%), док више од петине резултата мерења (22,63%) после корекције сведочи о тежем степену бронхоопструкције. Нелинеарност традиционалне Рајтове скале, дакле, у најмањој мери утиче на интерпретацију резултата који се остварују у делу у којем измерене вредности највише одступају од правих (опсег традиционалне скале 250-350 l/min). И обрнуто, учесталост и степен дестабилизације астме су озбиљно потцењени код деце која остварују вредности *PEF* у делу скале у којем су нелинеарност и степен корекције вредности *PEF* најмањи (деца чији је *PB* већи од 450 l/min) због најнеравномерније корекције *PEF* и одговарајућег *PB* (Графикон 1).

Сличне резултате саопштили су и други аутори. Слај (*Sly*) и сарадници [20] су анализирали клиничку поруку коју даје пикфлоуметар са Рајтовом скалом у поређењу с оном коју даје спирометар. Дошли су до закључка да пикфлоуметар не открива сва клинички значајна погоршања функције плућа и да може да потцени тежину напада астме. Вард (*Ward*) и сарадници [21] су после корекције измерених вредности *PEF* сопственом регресијом једначином установили да корекција има најмањи ефекат на средњу вредност *PEF*. Међутим, анализом промена коригованих вредности *PEF* по данима откривен је значајан утицај повећаног аерозагађења на функцију плућа испитаника. Овај ефекат остаје неоткривен ако се вредности не коригују. Мајлс (*Miles*) и сарадници [22] су надгледали групу од 114 испитаника с тешком перзистентном астмом која је бележила *PEF* током две недеље или дуже. Дневна варијабилност *PEF* израчунавана је пре и после корекције. Број дана у којим је контрола астме задовољавајућа смањује се са 46% на 36% после корекције. Ако се руководе вредностима после корекције, испитаници ће уместо у 16% случајева применити системске кортикостероиде у 26%. Дневна варијабилност *PEF* је потцењена код 30% испитаника ако се вредности не коригују. У овом истраживању анализа ефекта корекције *PEF* на индивидуални терапијски приступ показује да се он мења код две трећине деце (66,37%). Код више од половине деце (54,55%) јавља

се потреба за енергичнијим лечењем. У групи деце у које се у више од 20% мерења клиничко тумачење *PEF* мења, просечан *PV* је 429,02 l/min.

На крају, потребно је нагласити да су групу у овом истраживању чинила деца која болују од интермитентне или перзистентне астме а лече се топијским кортикостероидима, која претежно остварују *PEF* приближан *PV*. Код њих је ефекат корекције *PEF* на однос *PEF/PV* (%) изражен у најмањој мери. Када би се у истраживање укључила деца с нестабилном астмом, број вредности *PEF* које корекцијом мењају тумачење био би знатно већи.

ЗАКЉУЧАК

Болесници који користе план за самолечење и лекари који се ослањају на алгоритме водича за лечење акутне бронхоопструкције требало би да имају на уму да пикфлоуметри с традиционалном Рајтовом скалом могу довести до прецењивања потребе за применом лекова код млађе или ниже и значајног потцењивања код старије или више деце. Употреба једначина за кориговање *PEF* компликована је и непрактична у кућним и амбулантним условима.

Писани план за самолечење особа оболелих од астме заснован на мерењу *PEF* уведен је у праксу пре нешто више од десет година. Требало би да бележење функције плућа пикфлоуметром код куће омогући рано препознавање почетка напада, благовремену примену одговарајућих терапијских мера и процену одговора на њих. Крајњи циљ је унапређење лечења и исхода астме. Данас, после десет година, још нема чврстих доказа да је план лечења заснован на мерењу *PEF* у предности над планом који се ослања на праћење симптома болести [23]. Корекција нелинеарности скале пикфлоуметра неопходна је како за примену планова за самолечење особа оболелих од астме заснованих на мерењу *PEF*, тако и за процену њиховог ефекта на исход болести.

ЛИТЕРАТУРА

1. National Heart, Lung, and Blood Institute. Global strategy for asthma management and prevention, issued January 1995 NIH pub. No 02-3659. Revised 2002.
2. British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma, Annex 8, 2003. <http://www.britthoracic.org.uk/docs/asthmafull.pdf> (accessed April 2004).
3. Miller MR, Dickinson SA, Hitchings DJ. The accuracy of portable peak flow meters. *Thorax* 1992; 47:904-9.
4. Gardner RM, Crapo RO, Jackson BR, Jensen RL. Evaluation of accuracy and reproducibility of peak flow meters at 1400 m. *Chest* 1992; 101:948-52.
5. Miller MR, Pedersen OF, Quanjer PhH. The rise and dwell time for peak expiratory flow in patients with and without airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:23-7.
6. Hankinson JL, Reynolds JS, Das MK, Viola JO. Method to produce American Thoracic Society flow-time waveforms using a mechanical pump. *Eur Respir J* 1997; 10:690-4.
7. Miller MR, Jones B, Xu Y, Pedersen OF, Quanjer PhH. Peak expiratory flow profiles delivered by pump systems: limitations due to wave action. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1887-96.
8. Pedersen OF, Miller MR. The Peak Flow Working Group: test of portable peak flow meters by explosive decompression. *Eur Respir J* 1997; 24(Suppl):23s-5s.
9. Miller MR, Atkins PR, Pedersen OF. Inadequate peak expiratory flow meter characteristics detected by a computerized explosive decompression device *Thorax* 2003; 58(5):411-6.
10. Miller M. Peak expiratory flow meter scale changes: implications for patients and health professionals. *Airways J* 2004; 2(2):80-2.
11. Stamatović D. Značaj merenja dnevnih varijacija vršnog ekspirijumskog protoka kod dece sa astmom [magistarska teza]. Beograd: Medicinski fakultet; 2004.
12. Enright P, Duane L, Lebowitz M. Ambulatory monitoring of peak expiratory flow reproducibility and quality control. *Chest* 1995; 107:657-61.
13. American Thoracic Society. Standardization of spirometry. 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1107-36.
14. Quanjer PH, Lebowitz MD, Gregg J, et al. Peak expiratory flow: conclusions and recommendations of a Working Party of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1997; 10(Suppl):2s-8s.
15. Camargos PA, Ruchkys VC, Dias RM, Sakurai E. Accuracy of Mini Wright peak expiratory flow meters. *J Pediatr (Rio J)* 2000; 76(6):447-52.
16. Folgering WVD, Brink OV, Heeswijk CV, Herwaarden CV. Eleven peak flow meters: a clinical evaluation. *Eur Respir J* 1998; 11:188-93.
17. Shapiro SM, Hendler JM, Ogirala RG, Aldrich TK, Shapiro MB. An evaluation of the accuracy of Assess and MiniWright peakflow meters. *Chest* 1991; 99:358-62.
18. Hankinson JL, Filios MS, Kinsley KB, Petsonk EL. Comparing Mini Wright and spirometer measurements of peak expiratory flow. *Chest* 1995; 108:407-10.
19. Irvin CG, Martin RJ, Chinchilli VM, et al. The Asthma Clinical Research Network (ACRN). Quality control of peak flow meters for multicenter clinical trials. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:396-402.
20. Sly PD, Cahill P, Willet K, Burton P. Accuracy of mini peak flow meters in indicating changes in lung function in children with asthma. *BMJ* 1994; 308:572-4.
21. Ward DJ, Miller MR, Walters S, Harrison RM, Ayres JG. Impact of correcting peak flow for nonlinear errors on air pollutant effect estimates from a panel study. *Eur Respir J* 2000; 15:137-40.
22. Miles JE, Tunnicliffe W, Cayton RM, Ayres JG, Miller MR. Potential effects of correction of inaccuracies of the mini-Wright peak expiratory flow meter on the use of an asthma self-management plan. *Thorax* 1995; 51:403-6.
23. Gibson PG, Powell H. Written action plans for asthma: an evidence-based review of the key components. *Thorax* 2004; 59:94-9.

EFFECTS OF NONLINEAR ERROR CORRECTION OF MEASUREMENTS OBTAINED BY PEAK FLOWMETER USING THE WRIGHT SCALE TO ASSESS ASTHMA ATTACK SEVERITY IN CHILDREN

Dragana STAMATOVIĆ¹, Nada BOKAN-ERDELJAN²

¹Private Paediatric Practice "Primum vivere", Krusevac; ²University Children's Hospital, Belgrade

Introduction Monitoring of peak expiratory flow (PEF) is recommended in numerous guidelines for management of asthma. Improvements in calibration methods have demonstrated the inaccuracy of original Wright scale of peak flowmeter. A new standard, EN 13826 that was applied to peak flowmeter was adopted on 1st September 2004 by some European countries. Correction of PEF readings obtained with old type devices for measurement is possible by Dr M. Miller's original predictive equation.

Objective Assessment of PEF correction effect on the interpretation of measurement results and management decisions.

Method In children with intermittent (35) or stable persistent asthma (75) aged 6-16 years, there were performed 8393 measurements of PEF by Vitalograph normal-range peak flowmeter with traditional Wright scale. Readings were expressed as percentage of individual best values (PB) before and after correction. The effect of correction was analysed based on The British Thoracic Society guidelines for asthma attack treatment.

Results In general, correction reduced the values of PEF ($p < 0.01$). The highest mean percentage error (20.70%) in the measured values was found in the subgroup in which PB ranged between 250 and 350 l/min. Nevertheless, the interpretation of PEF after the correction in this subgroup changed in only 2.41%

of measurements. The lowest mean percentage error (15.72%), and, at the same time, the highest effect of correction on measurement results interpretation (in 22.65% readings) were in children with PB above 450 l/min. In 73 (66.37%) subjects, the correction changed the clinical interpretation of some values of PEF after correction. In 13 (11.8%) patients, some corrected values indicated the absence or a milder degree of airflow obstruction. In 27 (24.54%) children, more than 10%, and in 12 (10.93%), more than 20% of the corrected readings indicated a severe degree of asthma exacerbation that needed more aggressive treatment.

Conclusion Correction of PEF values obtained by peak flowmeters with traditional Wright scale shows a possibility of overtreatment in younger or short stature children and undertreatment in older or taller ones if we use old type of metres. The correction of peak flowmeter for non-linear error is a prerequisite in the application of asthma guidelines in PEF measurements.

Key words: peak flowmeter; non-linearity; children; asthma

Dragana STAMATOVIĆ
Kolubarske bitke 26, 37000 Kruševac
Tel/faks: 037 423 232
E-mail: primumvivere@ptt.yu

ЖИЛБЕРОВ СИНДРОМ КОД ДЕЦЕ – НАША ИСКУСТВА

Недељко РАДЛОВИЋ¹, Зоран ЛЕКОВИЋ¹, Марија МЛАДЕНОВИЋ²,
Драгана РИСТИЋ¹, Владимир РАДЛОВИЋ³, Војислав ЛЕКИЋ⁴,
Биљана ВУЛЕТИЋ⁵, Јелена ЂУРЂЕВИЋ³, Милан ГАЈИЋ⁶

¹Универзитетска дечја клиника, Београд; ²Здравствени центар, Ваљево;

³Медицински факултет, Београд; ⁴Клиничко-болнички центар „Звездара“, Београд;

⁵Педијатријска клиника, Клиничко-болнички центар „Крагујевац“, Крагујевац; ⁶Институт за статистику и медицинску информатику, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Жилберов (*Gilbert*) синдром је најчешћи наследни поремећај метаболизма билирубина. Манифестује се благом неконјугованом хипербилирубинемijом која није изазвана хемолизом и обољењем јетре.

Циљ рада Циљ истраживања је био да се изнесу наша искуства и запажања у вези с околностима откривања, узраста јављања и полног дистрибуцијом Жилберовог синдрома код деце.

Метод рада Дијагноза Жилберовог синдрома се заснивала на налазу благе неконјуговане хипербилирубинемije која није изазвана хемолизом и обољењем јетре, као и на значајном повећању ове фракције билирубина у серуму после тродневне нискокалоријске дијете и њеном значајном снижењу на фенобарбитонску стимулацију.

Резултати рада Од 58 испитаника са Жилберовим синдромом било је 40 дечака (68,97%) и 18 девојчица (31,03%), што указује на 2,22 пута већу заступљеност код дечака. Узраст у којем је поремећај дијагностикован је био приближно једнак и код дечака и код девојчица: 12,2-18 година ($\bar{X}=14,71\pm 1,55$) код дечака и 10,5-16,4 година ($\bar{X}=14,38\pm 2,10$) код девојчица ($p>0,05$). Изумимајући три девојчице млађе од 12 година, код свих осталих испитаника дијагноза је постављена у каснијем узрасту: код 20 између 12. и 14. године, код 25 између 14. и 16. године, а код 10 између 16. и 18. године. Код 20 испитаника (34,48%) хипербилирубинемija је откривена при рутинском педијатријском прегледу, код 19 деце (32,76%) у склопу диференцирања узрока рекурентног или акутног бола у трбуху, код 17 (29,31%) током фебрилног стања, а код два испитаника за време недовољног калоријског уноса. Вредности неконјуговане билирубинемije, како пре нискокалоријског теста, тако и после тродневне енергетске депривације, биле су веће код дечака него код девојчица, али је ова разлика била статистички значајна само после тродневне нискокалоријске дијете у групи деце узраста 16-18 година ($p=0,038$). Такође, није утврђена значајна разлика у нивоу билирубинемije између различитих узрастних група ни код једног пола.

Закључак Према резултатима испитивања, Жилберов синдром је утврђен само код деце у пубертету и 2,22 пута је био чешћи код дечака. Најчешће се открива при рутинском педијатријском прегледу или у склопу испитивања узрока бола у трбуху и фебрилности. Значајно већи ниво неконјугованог билирубина у серуму дечака забележен је после нискокалоријске дијете код деце узраста 16-18 година.

Кључне речи: Жилберов синдром; хипербилирубинемija; глукуронил-трансфераза

УВОД

Жилберов (*Gilbert*) синдром је бенигна хипербилирубинемija наследне природе. Јавља се код 2-7% припадника опште популације, а манифестује се благом интермитентном неконјугованом хипербилирубинемijом која није изазвана хемолизом и обољењем јетре [1-4]. Наслеђује се аутозомно рецесивно, али се описују и аутозомно доминантни облици наслеђивања [1-3, 5, 6]. Генско оштећење је лоцирано на другом пару хромозома и одликује га висок степен полиморфизма [5-9]. Ретко се испољава пре пубертета, што се објашњава утицајем полних хормона на испољавање патолошког гена [2, 3, 10, 11, 15]. Од два до седам пута чешћи је код припадника мушког пола [3, 10-13, 15]. Код неких особа са Жилберовим синдромом, независно од нивоа билирубинемije, описују се повремене појаве мучке, неодређеног бола у епигастријуму и малаксалости [2, 3, 10, 12].

Патогенеза Жилберовог синдрома је сложена. Од највећег значаја је смањена активност глукуронил-трансферазе за 10-30% [1, 2, 10, 12, 15]. Додатни патогенетски чиниоци поремећаја су краћи животни век еритроцита и оштећење у транспорту неконјугованог билирубина на нивоу хепатоцита [2, 10, 12].

Хипербилирубинемiju потенцира гладовање, огроман физички напор, фебрилност и хормонска флукутација у склопу менструалног циклуса [1, 2, 12, 15]. Осим нешто већег ризика од пигментне холелитијазе, друге компликације овог поремећаја нису забележене [16].

Жилберов синдром се доказује налазом благе неконјуговане хипербилирубинемije која није изазвана хемолизом и обољењем јетре [1, 2, 10, 12, 13, 19]. Додатни дијагностички значај има повећање неконјуговане фракције билирубина у серуму после 1-3 дана нискокалоријске дијете, као и њено смањење током фенобарбитонског теста и уз нормални калоријски унос [1, 17-20].

Лечење овог стања није потребно [1, 2, 10, 15]. Код неких особа, из козметичких разлога, може се у вечерњим часовима применити фенобарбитон, који стимулацијом глукуронил-трансферазе уклања или ублажава субиктерус [19, 20].

ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања је био да се изнесу наша искуства и запажања у вези с околностима откривања, уз-

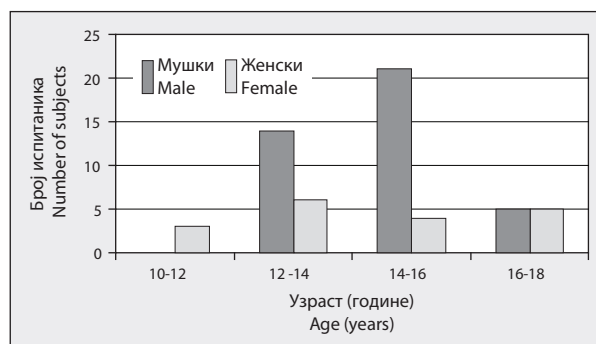
растом јављања и полном дистрибуцијом Жилберовог синдрома код деце.

МЕТОД РАДА

Дијагноза Жилберовог синдрома се заснивала на налазу благе неконјуговане хипербилирубинемije која није изазвана хемолизом и обољењем јетре, као и на значајном повећању ове фракције билирубина у серуму после тродневне нискокалоријске дијете и њеном значајном снижењу на фенобарбитонску стимулацију. Разлике у полној и узрасној дистрибуцији, као и променљивост нивоа неконјугованог билирубина упоређивани су *t*-тестом.

РЕЗУЛТАТИ

Групу испитаника са Жилберовим синдромом чинило је 58 деце (40 дечака и 18 девојчица) узраста 10,5-18 година ($\bar{X}=14,6\pm 1,73$). Код 20 испитаника (34,48%) хипербилирубинемija је откривена рутинским педијатријским прегледом, код 19 деце (32,76%) у склопу диференцирања узрока рекурентног или акутног бола у трбуху, код 17 (29,31%) током фебрилног стања, а код два испитаника (3,45%) за време рестриктивног калоријског уноса. Поред хипербилирубинемije, 12 испитаника (20,69%) имало је мучнину, 11 (18,96%) осећај малаксалости, а два (3,45%) лошији апетит. Ни код једног испитаника потврда поремећаја није била везана за физички напор и менструални циклус. Код 31 детета (53,45%) забележене су субиктеричне склере, док је остали физички налаз био нормалан. Код деце са субиктерусом вредност билирубина је била $36,9-56,4 \mu\text{mol/l}$ ($\bar{X}=39,60\pm 12,50$). Ни код једног детета није постојао податак о претходном обољењу јетре. Раст и развој свих испитаника био је нормалан. Такође, код свих су уочени знаци пубертета. Ултрасонографским прегледом ни код једног детета нису утврђене структурне промене на јетри, као ни увећа-



ГРАФИКОН 1. Дистрибуција деце са Жилберовим синдромом према полу и узрасту.

GRAPH 1. Gender and age distribution in children with Gilbert's syndrome.

ње слезине. Ниво хемоглобина код свих испитаника био је нормалан: 11,5-17,1 ($\bar{X}=13,44\pm 1,4$) g/l код девојчица и 11,7-17,2 ($\bar{X}=14,65\pm 0,80$) g/l код дечака. Резултати осталих функционалних испитивања јетре и лабораторијски параметри који би указивали на хемолизу били су у физиолошким границама.

Ниво неконјугованог билирубина код свих испитаника непосредно пре примене нискокалоријског теста био је $6,5-62 \mu\text{mol/l}$ ($\bar{X}=23,48\pm 15,01$), а после тродневне енергетске депривације (400 килокалорија дневно) увећао се за 2,73 пута на $64,13\pm 27,62 \mu\text{mol/l}$. Тродневном применом фенобарбитона у дози 2-3 mg/kg телесне тежине дневно, која је следила после тога, као и уз нормалан унос калорија, неконјугована фракција билирубина се вишеструко смањила на $8,78\pm 4,94 \mu\text{mol/l}$.

Селективним посматрањем нивоа неконјуговане билирубинемije према полу, утврђено је да је она код дечака непосредно пре увођења нискокалоријског теста била $6,5-56,4 \mu\text{mol/l}$ ($\bar{X}=23,79\pm 14,96$), а код девојчица $6,5-44 \mu\text{mol/l}$ ($\bar{X}=20,39\pm 11,54$). После тродневне нискокалоријске дијете ове вредности су се код дечака повећале на $68,83\pm 28,89 \mu\text{mol/l}$, а код девојчица на $51,77\pm 18,42 \mu\text{mol/l}$. Уз фенобарбитонски тест и оптималан унос калорија неконјугована билирубинемija

ТАБЕЛА 1. Разлике у нивоу неконјугованог билирубина код деце са Жилберовим синдромом према узрасту и полу пре и после нискокалоријског теста.

TABLE 1. Differences in the level of unconjugated bilirubine in children with Gilbert's syndrome according to age and gender before and after hypocaloric diet.

Узраст (године) Age (years)	Хипокалоријски тест Hypocaloric test	Пол / Gender						p
		Мушки / Male			Женски / Female			
		Број Number	$\bar{X}$	SD	Број Number	$\bar{X}$	SD	
10-12	Пре Before	-	-	-	3	17.17	10.75	-
	После After		-	-		49.10	8.61	-
12-14	Пре Before	14	20.27	11.82	6	25.27	14.85	>0.05
	После After		63.22	25.99		53.43	22.41	>0.05
14-16	Пре Before	21	22.23	14.01	4	19.97	8.61	>0.05
	После After		68.91	29.04		62.57	16.08	>0.05
16-18	Пре Before	5	31.54	21.37	5	16.80	10.79	>0.05
	После After		88.28	29.53		42.82	18.86	0.038

се код дечака вратила на $9,22 \pm 5,42 \mu\text{mol/l}$, а у код девојчица на $8,4 \pm 4,04 \mu\text{mol/l}$. Као што се види, ниво неконјуговане хипербилирубинемije код дечака био је већи него код девојчица, како пре, тако и после нискокалоријске дијете, али та разлика није била статистички значајна ($p > 0,05$).

Посматрањем неконјуговане хипербилирубинемije је према узрасту и полу, забележено је да се овај поремећај код испитаника јављао у узрасту 10,5-18 година ($\bar{X} = 14,60 \pm 1,73$), при чему је било више дечака него девојчицама (40:18 или 2,22:1). Највише деце (25; 43,10%) је било у узрасту 14-16 година, 20 испитаника (34,48%) је било у узрасту 12-14 година, а у групи испитаника узраста 16-18 година налазило се 10 деце (17,24%). У најмлађој узрасној групи (10-12 година) налазиле су се само три девојчице (Графикон 1). Иако је у већини узрасних група било више дечака, та разлика је била статистички значајна само у групи испитаника узраста 14-16 година ($p < 0,05$).

Просечни нивои неконјугованог билирубина у серуму су такође били променљиви када је реч о испитаницима различитог пола исте узрасне групе, односно испитаницима истог пола различитог узраста (Табела 1). Иако је у већини случајева вредност билирубина у серуму била већа код дечака, ова разлика је била значајна само после нискокалоријског теста код деце узраста 16-18 година ($p = 0,038$). Исто тако, није забележена значајна променљивост неконјуговане билирубинемije међу испитаницима оба пола различитих узрасних група ни пре, нити после нискокалоријске дијете.

ДИСКУСИЈА

Жилберов синдром је хетерогени поремећај метаболизма билирубина, како са генетског, тако и с аспекта клиничке слике [23]. Манифестује се благом неконјугованом хипербилирубинемijом која није изазвана хемолизом и обољењем јетре [1-4]. Јавља се код 2-7% припадника опште популације, али је чешћи код особа мушког пола [2, 11-13, 15, 19]. У основу, Жилберов синдром је бенигни поремећај који не захтева лечење. Иако је реч о урођеном поремећају, ретко се открива пре пубертета, што се објашњава утицајем полних хормона на испољавање патолошког гена [2, 3, 10, 11, 15]. У прилог овој тврдњи говори и чињеница да је код особа женског пола са Жилберовим синдромом хипербилирубинемija наглашенија пре менструације [12, 21]. Код наших испитаника хипербилирубинемija се испољила у узрасту 10,5-18 година, односно са $14,6 \pm 1,73$ година. Већина деце (48) је била у пубертету, док су код 10 уочени знаци пуне зрелости.

Код већине особа Жилберов синдром протиче без симптома и открива се налазом субиктеруса, односно благе неконјуговане хипербилирубинемije током фебрилног стања, гладовања, физичког напора или случајно [1, 2, 12, 15]. Код значајног броја особа се, независно од нивоа билирубина у серуму, јављају и мука, малаксалост и неодређене сметње у епигастријуму [2, 3, 10, 12, 22]. Код приближно истог броја наших испитаника са Жилберовим синдромом поремећај мета-

болизма билирубина откривен је при рутинском педијатријском прегледу (20), у склопу диференцирања рекурентног од акутног бола у трбуху (19) и током фебрилности (17), а код два за време рестриктивног уноса калорија; ни код једног болесника потврда поремећаја није била везана за физички напор или менструални циклус. Субиктерус је дијагностикован код 31 испитаника (53,45%). Код малог броја деце добијени су анамнезни подаци о додатним сметњама, као што су мука (20,69%), осећај малаксалости (18,96%) и лошији апетит (3,45%). Удруженост Жилберовог синдрома и неког другог обољења није утврђена.

Осим што чешће оболевају од Жилберовог синдрома, код особа мушког пола бележи се и виши ниво неконјуговане фракције билирубина у серуму [10, 12]. И код наших испитаника, уопштено гледано, вредности овог параметра биле су веће код дечака, али је разлика била значајна само после тродневног нискокалоријског теста код деце узраста 16-18 година ($p = 0,038$).

Имајући у виду чињеницу да је испољавање Жилберовог синдрома условљено полним хормонима, могло се очекивати да ће се степен неконјуговане хипербилирубинемije повећавати с узрастом и код дечака и код девојчица. Према резултатима нашег испитивања, вредности неконјуговане хипербилирубинемije у групама старијих дечака и девојчица биле су веће, али ова разлика није била статистички значајна. Слична истраживања, према нама доступној литератури, нисмо пронашли.

Као што је речено, Жилберов синдром је бенигни поремећај и лечење није потребно. Једина компликација која му се приписује јесте повећана склоност пигментној холелитијази, која представља резултат већег садржаја билирубин-моноглукуронида у жучи [16]. Ни код једног испитаника није било потребе за применом фенобарбитона. Такође, није забележена билијарна калкулоза.

ЗАКЉУЧАК

Резултати нашег истраживања су показали да се Жилберов синдром код деце најчешће открива при рутинском педијатријском прегледу, као и у склопу диференцирања узрока нејасног бола у трбуху и током фебрилног стања. Ни код једног испитаника поремећај није дијагностикован пре пубертета, а оболелих дечака је било 2,22 пута више него девојчица. Ниво неконјуговане билирубинемije био је већи код дечака, али је ова разлика била статистички значајна само после тродневне нискокалоријске дијете у групи деце узраста 16-18 година.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sherlock S, Dooley J. Jaundice. In: Sherlock S, Dooley J, eds. Diseases of the Liver and Biliary Sistem. Oxford: Blackwell Science; 1997. p.201-15.
2. Tanner S. Jaundice. In: Tanner S, editor. Paediatric Hepatology. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1989. p.20-49.
3. Koeller D. Bilirubin et bile acid metabolism. In: McIntoch N, Helms JP, Smyth LR, editors. Forfar et Arneil's Textbook of Pediatrics. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2003. p.1195-6.

4. Triger RD. Jaundice. In: Misiewicz JJ, Pounder ER, Venables WC, editors. *Diseases of the Gut and Pancreas*. London: Blackwell Science Publishing; 1984. p.79-90.
5. Aono S, Adachy Y, Uyama E, et al. Analysis of genesis for bilirubin UDP glucuronosyltransferase in Gilbert's syndrome. *Lancet* 1995; 345:958-9.
6. Bosma P, Scowdhury JR, Jansen PH. Genetic inheritance of Gilbert's syndrome. *Lancet* 1995; 346:314-5.
7. Jansen PL, Bosma PJ, Chowdhury JR. Molecular biology of bilirubin metabolism. *Prog Liver Dis* 1995; 13:125-50.
8. Borlak J, Thum T, Landt O, et al. Molecular diagnosis of a familial nonhemolytic hyperbilirubinemia (Gilbert's syndrome) in healthy subjects. *Hepatology* 2000; 32:792-5.
9. Burchell B, Hume R. Molecular genetic basis of Gilbert's syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14:960-6.
10. Gourley GR. Disorders of bilirubin metabolism. In: Walker AW, Durie PR, Hamilton RJ, Walker-Smith JA, Watkins JB, editors. *Pediatric Gastrointestinal Disease*. Hamilton: Bc Decker Inc; 2000. p.1048-63.
11. Schmid R. Gilbert's syndrome: a legitimate genetic anomaly? *N Engl J Med* 1995; 333:1217-8.
12. Radu P, Atsom J. Gilbert's syndrome-clinical and pharmacological implications. *IMAJ* 2001; 3:593-8.
13. Sieg A, Stiehl A, Reads R, et al. Gilbert's syndrome: diagnosis by typical serum bilirubin pattern. *Clin Chim Acta* 1986; 154(1):41-7.
14. Sieg A, Arab L, Schlierf G, et al. Prevalence of Gilbert's syndrome in Germany. *Dutch Med Wochenschr* 1987; 112(31-32):1206-8.
15. Roy CC, Silverman A, Alagille D. Neonatal unconjugated hyperbilirubinemia. In: Roy CC, Silverman A, Alagille D, editors. *Pediatric Clinical Gastroenterology*. St Louis: Mosby; 1995. p.603-19.
16. Spivak W. Disorders of bilirubin metabolism. In: Walker A, Durie PR, Hamilton RJ, Walker-Smith JA, Watkins JB, editors. *Pediatric Gastrointestinal Disease*. Philadelphia: BC Decker Inc; 1991. p.926-36.
17. Thomsen HF, Hardt F, Junhl E. Diagnosis of Gilbert's syndrome. Reliability of the caloric restriction and phenobarbital stimulation tests. *Scand J Gastroenterol* 1981; 16(5):699-703.
18. Whitmer DI, Gollan JL. Mechanisms and significance of fasting and dietary hyperbilirubinemia. *Semin Liver Dis* 1983; 3(1):42-51.
19. Radlović N, Milosavljević-Ristić S, Perišić V, et al. Fasting and phenobarbital tests in the diagnosis of Gilbert's syndrome in children. II United European Gastroenterology Week, Barcelona 1993; Abstracts Book A-359.
20. Black M, Sherlock S. Treatment of Gilbert's syndrome with phenobarbitone. *Lancet* 1970; i:1359-61.
21. Muraca M, Fevery J. Influence of sex and sex steroids on bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase activity of rat liver. *Gastroenterology* 1984; 87:308-13.
22. Olson R. Gilbert's syndrome – does it exist? *Acta Med Scan* 1988; 244:485-90.
23. Lloyd JK, Leonard JV. Inborn errors of hepatic metabolism. In: Milla PJ, Muller DPR, editors. *Harries' Paediatric Gastroenterology*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1988. p.393-410.

GILBERT'S SYNDROME IN CHILDREN – OUR EXPERIENCE

Nedeljko RADLOVIĆ¹, Zoran LEKOVIĆ¹, Marija MLADENOVIĆ², Dragana RISTIĆ¹,
Vladimir RADLOVIĆ³, Vojislav LEKIĆ⁴, Biljana VULETIĆ⁵, Jelena ĐURĐEVIĆ³, Milan GAJIĆ⁶

¹University Children's Hospital, Belgrade; ²Medical Centre, Valjevo; ³School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade;

⁴Paediatric Hospital, Clinical Centre "Zvezdara", Belgrade; ⁵Paediatric Hospital, Clinical Centre, Kragujevac;

⁶Institute for Medical Statistics, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade

Introduction Gilbert's syndrome represents the most frequent hereditary disorder of bilirubin metabolism. It occurs in 2-7% of subjects in general population, and is manifested by mild unconjugated hyperbilirubinaemia of benign nature.

Objective The study was conducted in order to analyse our experience related to the circumstances of disclosure, age at onset and sex distribution of Gilbert's syndrome in children.

Method The diagnosis of Gilbert's syndrome was based on the findings of mild unconjugated hyperbilirubinaemia in the absence of haemolysis and organic liver disease, as well as significant increase of bilirubin unconjugated fraction in serum after a 3-day hypocaloric diet (400 kcal/daily).

Results Of 58 subjects with Gilbert's syndrome, there were 40 (68.97%) boys and 18 (31.03%) girls, indicating a 2.22 fold higher incidence of boys than girls. The age at diagnosis of the disorder was similar in boys and girls, and was 12.2-18 ($\bar{X}=14.71\pm 1.55$) years for boys and 10.5-16.4 ($\bar{X}=14.38\pm 2.10$) years for girls ($p>0.05$). Except for 3 girls aged below 12 years, in all other patients the diagnosis was made after that age; in 20, between age 12 and 14 years and in 14, between age 14 and 16 years, while in 10 patients, it was made at age between 16 and 18 years. In 20 (34.48%) subjects, hyperbilirubinaemia was disclosed on routine paediatric examination, in 19 (32.76%) when differentiating the cause of recurrent or acute abdominal pain,

in 17 (29.3%) during febrile condition and in 2 during insufficient caloric intake. The values of unconjugated bilirubinaemia, both before a hypocaloric test and after a 3-day energy deprivation, were higher in boys than girls, but this difference was statistically significant only after the 3-day hypocaloric diet in age group between 16 and 18 years ($p=0.038$). Also, no significant difference was found in bilirubinaemia level between the different age groups either in boys or girls.

Conclusion According to our findings, in children, Gilbert's syndrome is manifested only in puberty, and 2.22 times more often in boys than girls. It is most frequently revealed during a routine paediatric examination, as well as when investigating the cause of abdominal pain and fever. A significantly higher level of serum bilirubin in boys as related to girls is registered only after a hypocaloric diet in age group between 16 and 18 years.

Key words: Gilbert's Syndrome; hyperbilirubinaemia; glucuronosyl-transferase

Nedeljko RADLOVIĆ
Univerzitetska dečja klinika
Tiršova 10, 11000 Beograd
Tel: 011 2060 697
E-mail: vladar@beotel.yu

ПОВЕЗАНОСТ СОЦИЈАЛНО-ЕКОНОМСКОГ СТАТУСА И СЕКСУАЛНОГ ПОНАШАЊА АДОЛЕСЦЕНАТА

Дејана С. ВУКОВИЋ, Весна М. БЈЕГОВИЋ-МИКАНОВИЋ

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

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Велики је број студија које истичу значај контекстуалних фактора у одређивању сексуалних понашања адолесцената. Сматра се да је лошији социјално-економски статус повезан с ризичним сексуалним понашањем. Сексуална понашања се, премда индивидуална, развијају под снажним утицајем културе и околине.

Циљ рада Циљ рада је био да се испита повезаност социјално-економског статуса породице с ризичним сексуалним понашањем адолесцената у Београду.

Метод рада Анкетирана су 1.782 ученика првог разреда средњих школа у Београду. За анализу предиктора ризичних сексуалних понашања коришћен је метод мултипле логистичке регресије.

Резултати Пол је најзначајнији предиктор почетка сексуалних односа: код дечака је забележена 10 пута већа вероватноћа да су ступили у сексуалне односе него код девојчица. Занимање родитеља није повезано ни са једним од испитиваних сексуалних понашања. Код петнаестогодишњака који су добијали џепарац изнад просека утврђена је два и по пута већа вероватноћа да су већ ступили у сексуалне односе, а код сексуално активних испитаника забележена је већа вероватноћа да користе контрацепцију. Самопроцена материјалног статуса породице се показала значајним предиктором ступања у сексуалне односе ($OR=1,9$; $CI=1,2-2,8$), као и некоришћења контрацепције ($OR=4,3$; $CI=1,2-15,0$).

Закључак Социјално-економски статус је повезан са сексуалним понашањем адолесцената у Београду. Повољнија самопроцена материјалног статуса породице повезана је са ступањем у сексуалне односе, као и са мањом вероватноћом коришћења контрацепције. Већи недељни џепарац повећава вероватноћу да су млади већ имали сексуалне односе, али и да су том приликом користили контрацепцију.

Кључне речи: социјално-економски статус; сексуално понашање; адолесценција; ризично понашање

УВОД

Адолесценција је специфична развојна фаза и опасности по здравље су најчешће повезане с ризичним понашањима. Како је већина здравствених ризика у адолесценцији резултат понашања, велики део моралитета и морбидитета се може спречити захваљујући пластичности понашања у адолесценцији [1]. Мањани (*Magnani*) и сарадници [2] сугеришу да за дизајнирање ефективних здравствених програма за адолесценте није довољно испитивати само непосредне детерминанте понашања, као што су знања, већ је важно испитивати и контекстуалне факторе који утичу на сексуално понашање.

Резултати великог броја студија које су испитивале понашање деце и адолесцената према здрављу у односу на социјално-економски статус су показали да се деца из породица са нижим социјално-економским статусом чешће понашају ризично: пуше, конзумирају алкохол и дроге и имају ризично сексуално понашање [3-6]. Многи аутори су потврдили везу између ниског социјално-економског статуса и ризичног сексуалног понашања [7, 8]. Мањани и сарадници [2] су, анализирајући сексуално понашање 6.962 адолесцента, забележили да су рана сексуална активност и незаштићени сексуални односи значајно повезани с економским статусом породице. Образовни статус родитеља се показао као значајан предиктор сексуалних односа током којих се не користи контрацепција [9, 10].

ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања је био да се испита повезаност социјално-економског статуса и сексуалног понаша-

ња адолесцената, као и разлика између младића и девојака у предикторима отпочињања сексуалних односа пре петнаесте године.

МЕТОД РАДА

Истраживање је рађено у Београду септембра 1999. године. Анкетирани су ученици прве године средњих школа, што одговара узрасту од 15 година. Истраживањем су обухваћене све средње школе у Београду. Анкетирана одељења су бирана насумично. Укупан број испитаника у одабраним одељењима био је 2.099, али су свега 1.782 упитника била коректно попуњена (84,9%).

Упитник је конструисан на основу оног који је коришћен у студији Светске здравствене организације под називом „Здравствено понашање школске деце” 1997/98. године. Упитник је преведен и прилагођен за локалне услове. Као обележја социјално-економског статуса узети су: занимање оца и мајке, недељни џепарац и процена испитаника о материјалном стању породице. Занимања оца и мајке су оригинално имала пет модалитета одговора, али су у анализи сведени на четири: „незапослен/незапослена”, „земљорадник/земљорадница”, „радник/радница” и „службеник/службеница” (категорије „незапослен/незапослена” и „тражи посао” су стављене у једну категорију). Одговори на питање о износу недељног џепарца су показали велико варирање, па је као одговарајућа мера централне тенденције узета медијана. У даљој анализи испитаници су класификовани на оне чији је недељни џепарац мањи или једнак медијани и на оне чији је недељни џепарац већи од медијане.

Процена испитаника о материјалном стању њихове породице у упитнику је представљена као питање с понуђеним одговорима у виду петостепене скале, а у даљој анализи сведена је на тростепену („сиромашна“, „осредња“, „богата“) због малог броја оних који су своју породицу проценили као врло сиромашну (8; 0,4%) и врло богату (20; 1,1%).

У раду је процењивана повезаност социјално-економског статуса и следећих сексуалних понашања: „да ли је икада имао/имала сексуалне односе“, „да ли је икада имао/имала сексуалне односе у припитом стању“, „коришћење кондома и контрацепције“ и „број досадашњих сексуалних партнера“. Све наведене варијабле су трансформисане у дихотомни облик. Анализа ступања у сексуалне односе урађена је са целокупним узорком, док су у анализи осталих обележја узети у обзир само испитаници који већ имају сексуалне односе (217). Одговора који недостају било је мање од 2% за све анализираних варијабле, изузев за занимање оца и мајке (10,1%, односно 6,3%) и за износ недељног џепарца (11,7%).

За анализирање разлика у социјално-економском статусу између дечака и девојчица примењен је χ^2 -тест (таблице контингенције). За анализу мера социјално-економског статуса као предиктора сексуалног понашања коришћена је мултипла логистичка регресија. Како је анализа показала значајне разлике у сексуалном понашању дечака и девојчица, посебно су анализирани модели мултипле логистичке регресије почетка сексуалних односа за дечаке и девојчице. Статистички тестови су интерпретирани на нивоу значајности: $p < 0,05$, $p < 0,01$ и $p < 0,001$.

РЕЗУЛТАТИ

Највећи број испитаника је као занимање родитеља навео службеник (53,0%) и радник (39,7%). Скоро 80% испитаника материјално стање своје породице оцењује као осредње, док само 6% оцењује као сиромашно. Износ недељног џепарца је показао велико варирање, али највећи део испитаника добија суме које су у релативно уским границама. Око 37% недељно добија више од просека, при чему дечаки добијају значајно више него девојчице ($\chi^2=8,173$; $p < 0,01$).

Од испитаних петнаестогодишњака 217 (13,2%) је навело да су имали сексуалне односе, и то значајно више младића него девојака (24,1% према 3,2%; $\chi^2=156,741$; $p < 0,001$). Међу онима који су били сексуално активни 12,1% је имало сексуалне односе у припитом стању, 33,3% није користило кондом, а 15,1% није користило никакву врсту контрацепције. Једна половина сексуално активних дечака и једна трећина девојчица су навели да су имали више од једног сексуалног партнера. Већи проценат сексуално активних дечака имао је односе у припитом стању и чешће су имали више од једног партнера него сексуално активне девојчице. Већи проценат девојчица је имао односе при којима није коришћен кондом, али ове разлике нису биле статистички значајне.

У табели 1 су приказани ефекти социјално-економског статуса на сексуално понашање. Пол је најзначајнији предиктор отпочињања сексуалних односа. Код петнаестогодишњих дечака утврђена је десет пута већа вероватноћа да су већ имали сексуалне односе него девојчице. Иако повезаност није високо ста-

ТАБЕЛА 1. Укрштени односи (OR) и 95-постотни интервали поверења (CI) предиктора ризичних сексуалних понашања у моделу логистичке регресије.

TABLE 1. Logistic regression model odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) of predictors of risk sexual behaviours among adolescents.

Независне променљиве Independent variables		Имао/имала сексуалне односе Ever having sex		Секс у припитом стању Being drunk when having sex		Некоришћење кондома Not using condoms		Некоришћење контрацепције Not using contraception		Више сексуалних партнера Multiple sexual partners	
		OR	CI	OR	CI	OR	CI	OR	CI	OR	CI
Пол (мушки) Sex (male)		10.2*	6.2-16.8	0.8	0.2-4.5	2.9	0.6-15.0	2.1	0.2-21.0	4.2***	1.0-17.6
Занимање оца Father's occupation	Незапослен Unemployed	1.7	0.7-3.9	3.8	0.6-25.2	0.8	0.2-4.1	0.7	0.0-9.8	2.9	0.5-17.7
	Земљорадник Farmer	1.9	0.3-10.4	0.0	0.0-0.0	0.6	0.0-9.6	0.0	0.0-0.0	0.0	0.0-0.0
	Радник Worker	1.2	0.7-2.0	1.8	0.5-6.9	0.4	0.1-1.0	0.6	0.2-2.8	0.7	0.3-1.8
	Службеник Clerk	1.0		1.0		1.0		1.0		1.0	
Занимање мајке Mother's occupation	Незапослена Unemployed	0.7	0.4-1.3	0.5	0.1-3.0	1.6	0.5-5.3	4.8	0.8-27.3	1.8	0.5-6.0
	Земљорадница Farmer	1.0	0.1-7.4	0.0	0.0-0.0	4.3	0.1-139.7	0.0	0.0-0.0	0.8	0.0-0.0
	Радница Worker	1.1	0.7-1.9	1.3	0.3-5.2	1.8	0.6-5.3	1.6	0.3-7.8	0.8	0.3-2.3
	Службеница Clerk	1.0		1.0		1.0		1.0		1.0	
Недељни џепарац Weekly income		2.5*	1.7-3.5	0.9	0.3-2.5	0.8	0.4-1.8	0.3***	0.1-0.9	0.8	0.4-1.9
Самопроцена материјалног статуса породице Perceived family's wealth		1.9*	1.2-2.8	0.7	0.2-2.6	0.5	0.2-1.4	4.3***	1.2-15.0	2.2	0.9-5.3
Број испитаника Number of subjects		1284		145		142		130		136	
Коректно класификовани (%) Correctly classified (%)		87.2		86.5		71.8		87.7		59.6	

* $p < 0.001$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.05$

ДИСКУСИЈА

тистички значајна, код сексуално активних дечака је забележена четири пута већа вероватноћа да су већ имали више од једног сексуалног партнера. Социјално-економске варијабле показују различиту повезаност са сексуалним понашањима. Занимање оца није показало повезаност ни са једним од анализираних понашања. Недељни џепарац је био високо значајан предиктор ступања у сексуалне односе за петнаестогодишњаке и значајан предиктор коришћења контрацепције међу онима који су имали сексуалне односе. Код оних који су за недељни џепарац добијали суме веће од просека утврђена је мања вероватноћа да ступају у сексуалне односе без коришћења било какве контрацепције. Вероватноћа да су имали сексуалне односе била је скоро два пута већа, а да при том нису користили контрацепцију више од четири пута већа за адолесцените који су повољније оценили материјални положај своје породице.

С обзиром на велику разлику у сексуалном понашању дечака и девојчица, модели логистичке регресије за ступање у сексуалне односе одвојено су анализирани. Укрштени односи и 95-постотни интервали поверења су приказани у табели 2. За девојчице је само процена материјалног стања породице била значајан предиктор да су већ имале сексуалне односе. Код девојчица које су материјално стање своје породице оцениле као повољније забележена је скоро четири пута већа вероватноћа да су ступиле у сексуалне односе. Процена испитаника о материјалном стању породице била је значајан предиктор да су имали сексуалне односе и за дечаке, али је укрштени однос (*odds ratio* – *OR*) био мањи него код девојчица. Код дечака који су недељно добијали џепарац већи од просека забележена је 2,9 пута већа вероватноћа да су већ имали сексуалне односе него код оних са мањим џепарцем (Табела 2).

Социјално-економски статус се показао као значајан предиктор за почетак сексуалних односа, као и за ангажовање у потпуно незаштитеним сексуалним односима. Анализа је показала да код адолесцената који добијају више новца и оних који оцењују своју породицу као имућнију постоји већа вероватноћа да су већ почели са сексуалним односима. После анализе по полу показало се да су за дечаке недељни џепарац и процена материјалног стања породице значајни, док је за девојчице једини значајни предиктор процена материјалног стања породице. За дечаке је недељни џепарац значајнији предиктор да су почели са сексуалним односима него самопроцена материјалног стања породице. Када се упореде младићи и девојке, запажа се да је процена испитаника о материјалном стању породице за девојке значајнији предиктор да су сексуално активне с обзиром на то да је за младиће интервал поверења за укрштени однос близу 1. Наши резултати се разликују од резултата неких других истраживача који су уочили да се деца лошијег социјално-економског статуса раније упуштају у сексуалне односе и имају ризичније сексуално понашање [7, 8, 11]. Разлика у наласима може бити показатељ да неки други контекстуални фактори, као што су културолошки, играју важну улогу у одређивању сексуалног понашања адолесцената у Београду.

Ограничења ове студије се односе на сам избор испитаника будући да нису обухваћени петнаестогодишњаци који не похађају средњу школу. Могло би се претпоставити да су деца која не похађају школу лошијег социјално-економског статуса. Према званичним подацима, 79,6% деце упише средњу школу, а 6,9% је напусти пре завршетка школовања. Прем-

ТАБЕЛА 2. Укрштени односи (*OR*) и 95-постотни интервали поверења (*CI*) модела логистичке регресије за ступање у сексуалне односе.
TABLE 2. Logistic regression model odds ratios (*OR*) and 95% confidence intervals (*CI*) of predictors of ever having had sex.

Независне променљиве Independent variables		Дечаки / Boys			Девојчице / Girls		
		<i>OR</i>	<i>CI</i>		<i>OR</i>	<i>CI</i>	
Занимање оца Father's occupation	Незапослен Unemployed	1.9	0.8	4.9	1.1	0.1	10.0
	Земљорадник Farmer	0.9	0.1	6.8	39.6	2.1	731.8
	Радник Worker	1.5	0.9	2.5	0.4	0.1	1.6
	Службеник Clerk	1.0			1.0		
Занимање мајке Mother's occupation	Незапослена Unemployed	0.7	0.4	1.3	0.2	0.0	2.9
	Земљорадница Farmer	1.5	0.2	11.7	0.0	0.0	9.8E+18
	Радница Worker	1.0	0.5	1.7	2.6	0.8	8.7
	Службеница Clerk	1.0			1.0		
Недељни џепарац Weekly income		2.9*	1.9	4.3	1.1	0.4	2.9
Самопроцена материјалног статуса породице Perceived family's wealth		1.7***	1.1	2.6	3.7***	1.3	10.3
Број испитаника Number of subjects		612			672		
Коректно класификовани (%) Correctly classified (%)		76.8			97.2		

* $p < 0.001$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.05$

да неки истраживачи [12] сматрају да занимање родитеља није добра мера социјално-економског статуса због високог процента деце која не наводе занимање родитеља, ова мера као и недељни депарац и процена материјалног стања породице коришћени су и у другим сличним истраживањима [6, 13, 14]. Проценат испитаника који нису навели занимање родитеља у нашој студији био је 10,1% за очеве и 6,3% за мајке. Студија пресека као што је ова може да пружи само ограничене информације о повезаности параметара. За боље разумевање узрока ризичног сексуалног понашања потребно је предузети лонгитудиналне студије. Такође би истраживање које би укључило адолесценте који не похађају школу било неопходно, како би се добила потпуна слика о сексуалном понашању адолесцената.

ЗАКЉУЧАК

Међу петнаестогодишњацима већи је број дечака који су имали сексуалне односе него девојчица. Сексуално активни дечаци су чешће имали више од једног сексуалног партнера. Истраживање је показало значај контекстуалних фактора, као што је социјално-економски статус, за сексуално понашање петнаестогодишњака у Београду. Материјални статус породице, на основу процене испитаника оба пола, био је значајан предиктор да ли су петнаестогодишњаци већ имали сексуалне односе, као и односе без коришћења контрацепције.

Како је пол значајан предиктор ризичног сексуалног понашања, програми треба да се усмере посебно на дечаке. Они не треба да буду усмерени само ка „просечним” адолесцентима, већ да воде рачуна и о онима с вишим социјално-економским статусом, као и о сиромашнима. Налаз да адолесценти са већим депарцем чешће користе контрацепцију показује да контрацепција можда није финансијски доступна свима, о чему би здравствена политика требало да води рачуна.

ЛИТЕРАТУРА

1. Irwin CE Jr, Burg SJ, Uhler Cart C. America's adolescents: where have we been, where are we going? *J Adolesc Health* 2002; 31(6 Suppl):91-121.
2. Magnani RJ, Seiber EE, Gutierrez EZ, Vereau D. Correlates of sexual activity and condom use among secondary-school students in urban Peru. *Stud Fam Plann* 2001; 32(1):53-66.
3. Milton B, Cook PA, Dugdill L, Porcellato L, Springett J, Woods SE. Why do primary school children smoke? A longitudinal analysis of predictors of smoking uptake during pre-adolescence. *Public Health* 2004; 118(4):247-55.
4. Wardle J, Jarvis MJ, Steggle N, et al. Socioeconomic disparities in cancer-risk behaviors in adolescence: baseline results from the Health and Behaviour in Teenagers Study (HABITS). *Prev Med* 2003; 36(6):721-30.
5. Langille DB, Curtis L, Hughes J, Murphy GT. Association of socioeconomic factors with health risk behaviors among high school students in rural Nova Scotia. *Can J Public Health* 2003; 94(6):442-7.
6. Vereecken CA, Maes L, De Bacquer D. The influence of parental occupation and pupils' educational level on lifestyle behaviors among adolescents in Belgium. *J Adolesc Health* 2004; 34(4):330-8.
7. Myers HF, Javanbakht M, Martinez M, Obediah S. Psychosocial predictors of risky sexual behaviors in African American men: implications for prevention. *AIDS Educ Prev* 2003; 15(1 Suppl A):66-79.
8. Capaldi DM, Stoolmiller M, Clark S, Owen LD. Heterosexual risk behaviors in at-risk young men from early adolescence to young adulthood: prevalence, prediction, and association with STD contraction. *Dev Psychol* 2000; 38(3):394-406.
9. Elliott GC, Avery R, Fishman E, Hoshiko B. The encounter with family violence and risky sexual activity among young adolescent females. *Violence Vict* 2002; 17(5):569-92.
10. Langille DB, Hughes J, Murphy GT, Rigby JA. Contraception among young women attending high school in rural Nova Scotia. *Can J Public Health* 2002; 93(6):461-4.
11. Lammers C, Ireland M, Resnick M, Blum R. Influences on adolescents' decision to postpone onset of sexual intercourse: a survival analysis of virginity among youths aged 13 to 18 years. *J Adolesc Health* 2000; 26:42-8.
12. Currie CE, Elton RA, Todd J, Platt S. Indicators of socioeconomic status for adolescents: the WHO Health Behavior in School-aged Children Survey. *Health Educ Res* 1997; 12(3):385-97.
13. Mullan E, Currie C. Socioeconomic inequalities in adolescent health. In: *Health and Health Behavior Among Young People*. Currie, Hurrelmann, Setterbulte, Smith, Todd, editors. Copenhagen: WHO; 2000. p.65-72.
14. Geyer S, Peter R, Siegrist J. Socioeconomic differences in children's and adolescents' hospital admissions in Germany: a report based on health insurance data on selected diagnostic categories. *J Epidemiol Com Health* 2002; 56(2):109-14.

ASSOCIATION BETWEEN SOCIO-ECONOMIC STATUS AND SEXUAL BEHAVIOUR OF ADOLESCENTS

Dejana VUKOVIĆ, Vesna BJEGOVIĆ

Institute of Social Medicine, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade

Introduction Numerous studies have emphasized the importance of contextual factors as determinants of sexual behaviour of adolescents. It has been found that lower socioeconomic status is associated with risky sexual behaviour. Sexual behaviour is individual but develops under strong influence of cultural and other influences.

Objective The aim of this study was to investigate the association of family's socioeconomic status and risky sexual behaviour of adolescents in Belgrade.

Method Self-administred questionnaire was used in secondary schools in Belgrade, and 1,782 adolescents attending first grade filled the questionnaire. For the analyses of predictors of risky sexual behaviour, multiple logistic regression was used.

Results Parents' occupations did not show significant association with any of analysed behaviours. Adolescents who received weekly disposable money above average were 2.5 times more likely to ever have had sexual intercourse, and if sexually active were more likely to use contraception. Perceived family's wealth was a significant predictor of ever having sex (OR=1.9; CI 1.2-2.8)

and not using contraception (OR=4.3; CI 1.2-15.0).

Conclusion Socioeconomic status is associated with sexual behaviours of adolescents. Fifteen-year olds who perceive their families as wealthier are more likely to ever have had sex and not use any kind of contraception. Adolescents with higher weekly income are more likely to ever have had sex and use contraception than their counterparts with less weekly disposable money.

Key words: socioeconomic status; sexual behaviour; adolescence; risky behaviour

Dejana VUKOVIĆ
Institut za socijalnu medicinu
Medicinski fakultet
Dr Subotića 15, 11000 Beograd
Tel.: 011 2643 830
Faks: 011 2659 533
E-mail: dvukovic@med.bg.ac.yu

БЕНИГНИ СОЛИТАРНИ ФИБРОЗНИ ТУМОР ПЛЕУРЕ И ХИПОГЛИКЕМИЈА

Бранислава МИЛЕНКОВИЋ, Јелена СТОЈШИЋ, Александра ДУДВАРСКИ,
Весна БОШЊАК-ПЕТРОВИЋ, Маја ЕРЦЕГОВАЦ

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

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Солитарни фиброзни тумори плеуре су ретки. Откривају се случајно или болесници имају неспецифичне респирационе симптоме. Истовремено постојање солитарног фиброзног тумора плеуре и хипогликемије назива се Деге–Потеров (*Doege–Potter*) синдром.

Приказ болесника Болесница стара 68 година примљена је у Институт за плућне болести и туберкулозу Клиничког центра Србије у Београду ради испитивања етиологије великог тумора плеуре. Неколико година се жалила на главобољу и слабу концентрацију, а последњих годину дана на прогресивну диспноју и бол у грудима десно. На радиограму грудног коша уочено је огромно засенчење које је захватило скоро цео десни хемиторакс. Ендокринолошким испитивањима је откривен изузетно низак ниво гликемије у серуму, док су концентрације инсулина, С-пептида, глукагона, хормона раста и катехоламина биле нормалне. Хистолошка и имунохистохемијска анализа материјала добијеног биопсијом иглом потврдила је дијагнозу бенигног солитарног фиброзног тумора плеуре. Иако је хируршко лечење био метод избора за ову болесницу с огромним тумором и хипогликемијом, она је одбила операцију и одлучила се за конзервативно лечење интравенском применом глукозе.

Закључак Лекари треба да искључе фиброзне туморе плеуре у току испитивања болесника са хипогликемијом, иако су ове неоплазме редак, али значајан, узрок хипогликемија.

Кључне речи: солитарни фиброзни тумор плеуре; хипогликемија; Деге–Потеров синдром

УВОД

Солитарни фиброзни тумори су ретке неоплазме вретенастих ћелија. Деге–Потеров (*Doege–Potter*) синдром подразумева унутаргрудни фиброзни тумор са хипогликемијом [2]. Приказујемо болесницу код које су дијагностиковани солитарни фиброзни тумор плућне марамице и хипогликемија.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Болесница стара 68 година примљена је у Институт за плућне болести Клиничког центра Србије у Београду ради испитивања етиологије инфилтрације уочене на радиограму плућа. Болест се испојила неколико година раније са све чешћим главобољама и слабљењем концентрације, а девет месеци пре пријема у болницу сувим кашљем, боловима у грудима и прогресивном диспнојом. Болесница је негирала узимање лекова, раније теже болести, пушење и излагање азбесту. Током болничког лечења у регионалној медицинској установи плеуралном пункцијом је добијен серозни садржај. Лечење антитуберкулотика је примењено због сумње на специфично запаљење плућне марамице, али оно није имало ефекта.

Приликом пријема у Институт била је свесна, еупноична, ацијанотична, са дифузно увећаном еутироидном жлездом, кардијално компензована, са перкуторном тмулошћу и изразито ослабљеним дисајним шумом над десним плућем. На радиограму грудног коша уочена је хомогена засенченост скоро целог десног хемиторакса која средишњу сенку потискује улево. Параметри спирометрије су указали на тешку рестрикцијску инсуфицијенцију ($VC=35\%$; $FEV_1=30\%$; $FEV_1/FVC=66\%$), а анализе артеријске крви на нор-

моксемију и нормокапнију. У лабораторијским анализама доминирала је хипогликемија ($1,4 \text{ mmol/l}$).

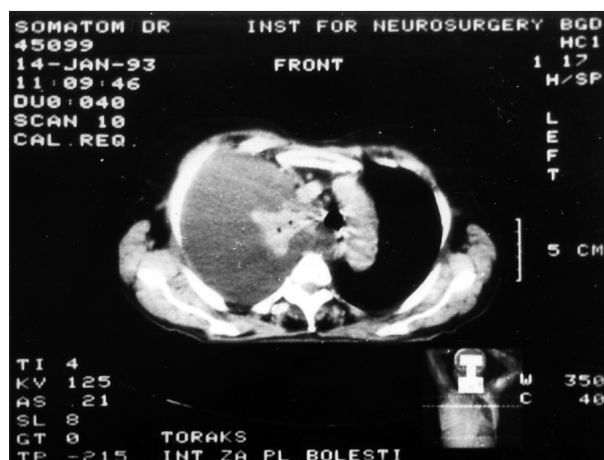
Истовремено је урађено испитивање етиологије хипогликемија и инфилтративне сенке уочене на радиограму. Ендокринолошки тестови су показали да су ниво инсулина (46 pmol/l) и С-пептида ($0,23 \text{ pm}$) у серуму били на доњој граници референтних вредности, док су концентрације хормона раста, глукагона, кортизола, катехоламина и тироидних хормона биле нормалне. Ови резултати су искључили најчешће узроке хипогликемије (инсулином, егзогена примена инсулина, инсуфицијенција надбубрежне жлезде, хипопитуитаризам), а указали на тумор који узрокује хипогликемију, а не потиче од бета ћелија панкреаса.

Ултразвучним прегледом постављена је сумња на тумор десног плућа с пратећим плеуралним изливом (Слика 1). Много прецизнију слику пружила је ком-



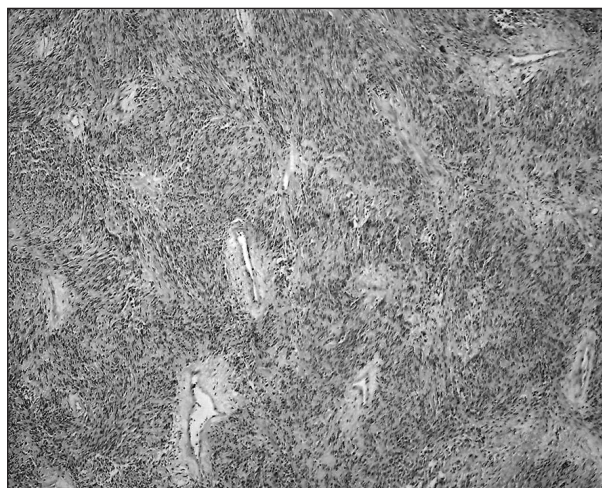
СЛИКА 1. Ултрасонограм упућује на тумор десног плућа са пратећим изливом плеуре.

FIGURE 1. Ultrasonography shows lung tumour with pleural effusion.



СЛИКА 2. Налаз компјутеризоване томографије приказује проширење десног хемиторакса, велику мекоткивну масу која га скоро у потпуности испуњава, као и већу количину плеуралног излива, са последичним компресивним колапсом десног плућа.

FIGURE 2. Chest CT scan shows the right hemithorax enlargement with the large solid mass and the pleural fluid, causing compressive collapse of the right lung.



СЛИКА 3а. Хистолошка слика тумора: хипоцелуларне и хиперцелуларне зоне добро васкуларизованог фиброзног тумора плуре (H&E; увећање $\times 4$).

FIGURE 3a. Histological features of the tumour: hypocellular and hypercellular zones of well vascularized fibrous tumour of pleura (H&E; magnification $\times 4$).



СЛИКА 3б. Деталј са слике 3а.

FIGURE 3b. Detail from Figure 3a.

пјутеризована томографија, којом се приказала нехомогена мекоткивна маса која је скоро у потпуности испуњавала десни хемиторакс, као и већа количина плеуралног излива (Слика 2). Деформитет торакса је упутио на то да је патолошки процес постепено ширио десни хемиторакс. Хистопатолошким анализом материјала добијеног перкутаном аспирационом биопсијом дијагностикована је неоплазма вретенастих ћелија (Слике 3а и 3б). Позитивна имунореактивност ћелија тумора за *CD34* доказана је имунохистохемијском анализом. Предложено хируршко лечење болесница није прихватила, већ се определила за конзервативно лечење инфузијама глукозе.

ДИСКУСИЈА

Солитарни фиброзни тумори су ретке неоплазме вретенастих ћелија за које већина аутора сматра да потичу од субмезотелних фибробласта [1]. Уколико су локализовани у грудном кошу, могу да захватају плућну марамицу, медијастинум или су интрапулмонални. Први опис солитарних фиброзних тумора плуре дали су Клемперер и Рабин 1931. године. Макроскопски су ови тумори обично велики и добро ограничени, са глатком беличастом површином, често и петљом. Некроза, крварење или миксоидне промене у тумору обично указују на малигну алтерацију. Дијагноза се поставља на основу хистолошке анализе и имунохистохемијске позитивности *CD34* [1]. Хипоцелуларне и хиперцелуларне зоне су одвојене фиброзном стромом са крвним судовима који се гранају слично хемангиоперицитому. Хиперцелуларне зоне се састоје од вретенастих ћелија распоређених у кратке укрштене снопове, стварајући зоне у облику рибе кости или вртложастог изгледа. Хипоцелуларне зоне су најчешће богате колагеном, а ређе су миксоидно промењене. Малигни солитарни фиброзни тумор плуре има одлике малигне неоплазме [1]. У диференцијалној дијагностици солитарног фиброзног тумора треба искључити саркоматоидни мезотелијом и различите малигне туморе меких ткива (хемангиоперицитом, малигни фиброзни хистиоцитом, монофазни сарком, тимом, туморе омотача периферних нерава). Имунохистохемијске анализе помажу у дијагностиковању ових тумора јер су вретенасте ћелије при бојењу позитивне на виментин, *CD34* и *blc-2*, а увек су негативне на цитокератин. Ниједан етиолошки агенс није откривен, али има аутора који претпостављају да је излагање азбесту фактор ризика. Мало је истраживања цитогенетске анализе ових тумора, а објављени су следећи поремећаји: *t(4;15)*, *(q13;q26)*, *46XY*, *t(6;17)*, *(p11.2;q23)* [1].

Већина солитарних фиброзних тумора плуре изазива минималне симптоме због свог постепеног раста. Тумори великих димензија изазивају: кашаљ, бол у грудима, диспноју и остеоартропатију плућа. Хипогликемија је ретка [2-4], а хипогликемијска кома још ређа [5]. Већина неоплазми које доводе до хипогликемије су тумори бета ћелија панкреасних острваца. Деге је 1930. године први описао тумор не-бета ћелија повезаног са хипогликемијом, приказујући болесника са фиброзним тумором медијастинума. Брисели (*Bri-*

selli) и сарадници [4] су 1981. године објавили истраживање са 360 болесника са солитарним фиброзним тумором, међу којима је код 4% забележена хипогликемија. Мало је радова у којима се описују случајеви са Деге–Потеровим синдромом [5-10].

Различити су механизми којима велики фиброзни тумори изазивају хипогликемију, а обухватају: лучење фактора раста II сличног инсулину (*insulin growth factor II – IGF-II*), повећано коришћење глукозе у огромном тумору, пролиферацију рецептора за инсулин на ћелијама тумора, смањену гликонеогенезу и смањено ефективно лучење глукагона. Лучење *IGF-II* је најприхватљивији механизам настанка хипогликемије код болесника са солитарним фиброзним тумором [11, 12]. У нормалном стању се 70-80% циркулишућег *IGF-II* веже за протеин (*insulin like growth factor binding protein 3 – IGFBP-3*), стварајући неактивни комплекс који спречава хипогликемију. Већи молекуларни облик *IGF-II*, који код здравих особа чини 10-15% укупног циркулишућег *IGF* у серуму, назива се „велики” *IGF-II* [11]. Он се не везује добро за *IGFBP-3*. Неки солитарни фиброзни тумори стварају превише „великог” *IGF-II* због изненадног испољавања *prepro-IGF-II* гена у ћелијама тумора. Тако настали *pro-IGF-II* не пролази кроз процес гликозилације и само се делимично обради, а настаје „велики” *IGF-II*. С обзиром на то да „велики” *IGF-II* код болесника са солитарним фиброзним тумором чини око 77% укупног *IGF*, ствара се мање комплекса између овог фактора и протеина *IGFBP-3*, па више *IGF-II* остаје слободно. Ниво глукозе се смањује због његовог везивања за рецепторе и повећаног преузимања глукозе у мишићне ћелије и масно ткиво, али и смањеног стварања глукозе у јетри. Иако није било техничких могућности да се одреди ниво *IGF-II* у серуму наше болеснице, претпоставља се да су код ње хипогликемију изазвала најмање два патолошко-физиолошка механизма: повећано стварање „великог” *IGF-II* и повећано коришћење глукозе у овако великом тумору.

Одстрањивање тумора или бар његова делимична ресекција представљају метод избора за лечење болесника са Деге–Потеровим синдромом. Једино хируршко лечење отклања хипогликемију и њене штетне последице. Конзервативно лечење обухвата примену дуготрајне континуиране интравенске инфузије глукозе, глукагона, хормона раста, аналога соматостатина, гликокортикоида [13]. Краткотрајна примена глукагона повећава стварање глукозе у јетри. Хормон раста повећава стварање комплекса *IGF-II* и *IGFBP-3*, али захтева примену супрафизиолошких доза с могућим последичним оптерећењем волуменом. Гликокортикоиди могу да супримирају ћелије тумора да луче „велики” *IGF-II* и тако повећају ниво гликемије. Примена

соматостатина се заснива на потврди постојања соматостатинских рецептора на туморским ћелијама. Тако аналози соматостатина – на пример, октреотид – могу да смање лучење тумора. Нажалост, наша болесница је од свих предложених метода лечења прихватила само интравенску примену глукозе.

ЗАКЉУЧАК

Код болесника са хипогликемијом треба размотрити све узроке овог метаболичког поремећаја, па и могуће постојање солитарног фиброзног тумора плућне марамице, који различитим механизмима смањује ниво глукозе у серуму.

ЛИТЕРАТУРА

1. Trevis WD, Brambilla B, Muller-Hermelink K, Harris CC. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC Press; 2004.
2. Roy TM, Burns MV, Overly DJ, Curd BT. Solitary fibrous tumor of the pleura with hypoglycemia: The Doege-Potter syndrome. J Ky Med Assoc 1992; 90(11):557-60.
3. Chamberlain MH, Taggart DP. Solitary fibrous tumor associated with hypoglycemia: an example of the Doege-Potter syndrome. J Thorac Cardiovasc Surg 2000; 119:185-7.
4. Briselli M, Mark EJ, Dickersin GR. Solitary fibrous tumours of the pleura: eight new cases and review of 360 cases in literature. Cancer 1981; 47:2678-89.
5. Kafih M, Boubia S, Ridai M, et al. Hypoglycemic coma revealing a solitary fibrous tumor of the pleura. Presse Med 2005; 34(19):1370.
6. Masson EA, MacFarlane IA, Graham D, Foy P. Spontaneous hypoglycaemia due to pleural fibroma: role of insulin like growth factors. Thorax 2001; 46(12):930-1.
7. Kim JH, Kim JO, Kim SY, Na MH, Lim SP, Kim JM. Two cases of large solitary fibrous tumors of the pleura associated with fasting hypoglycemia. Eur Radiol 2001; 11(5):819-24.
8. Magdeleinat P, Alifano M, Petino, et al. Solitary fibrous tumors of the pleura: clinical characteristics, surgical treatment and outcome. Eur J Cardiothorac Surg 2002; 21:1087-93.
9. Caravajal GJM, Badia SJG, Hervás MN, Madueño JJM, Rodriguez PC, Rodriguez PJM. Localized fibrous tumors of the pleura: clinical and surgical evaluation. Arch Bronchopneumol 2004; 40(9):419-21.
10. Ng CS, Wong CY, Lee TW, Yim AP. Hypoglycaemia and pleural tumours. Eur Respir J 2006; 27(3):655.
11. Daughaday WH, Emanuele MA, Brooks MH, Barbato AL, Kapadia M, Rotwein P. Synthesis and secretion of insulin-like growth factor II by a leiomyosarcoma with associated hypoglycemia. N Engl J Med 1988; 319:1424-40.
12. Kishi K, Homma S, Tanimura S, Matsushita H, Nakata K. Hypoglycemia induced by secretion of high molecular weight insulin-like growth factor-II from a malignant solitary fibrous tumor of the pleura. Intern Med 2001; 40(4):341-4.
13. Perros P, Simpson J, Innes JA, Teale JD, McKnight JA. Non-islet cell tumour-associated hypoglycaemia: 111 In-octreotide imaging and efficacy of octreotide, growth hormone and glucocorticosteroids. Clin Endocrinol 1996; 44:727-31.

BENIGN SOLITARY FIBROUS PLEURAL TUMOUR AND HYPOGLYCAEMIA

Branislava MILENKOVIĆ, Jelena STOJŠIĆ, Aleksandra DUDVARSKI, Vesna BOŠNJAK-PETROVIĆ, Maja ERCEGOVAC
Institute for Pulmonary Diseases and Tuberculosis, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

Introduction Solitary fibrous tumours of the pleura are uncommon and discovered fortuitously or in patients with non-specific respiratory symptoms. When associated with hypoglycaemia, they are commonly referred to as Doege-Potter syndrome.

Case outline A 68-year old woman presented with a large pleural mass. She had a long history of headache and decreased consciousness with one-year worsening dyspnoea and right-sided chest pain. The chest X-ray revealed an enormous opacity occupying almost the entire right hemithorax. Endocrine tests showed an extremely reduced glucose level and blood concentration of insulin, C-peptide, glucagon, growth hormone and catecholamines within normal range. After fine-needle aspiration, by histological and immunohistochemical analysis, a benign solitary fibrous pleural tumour was diagnosed. Although surgical

resection of such a huge tumour with hypoglycaemia is usually curative, our patient declined surgery and opted for conservative treatment with intravenous glucose.

Conclusion Clinicians should be aware of this rare, but important cause of hypoglycaemia and exclude a fibrous pleural tumour in the assessment of their patients.

Key words: solitary fibrous pleural tumours; hypoglycaemia; Doege–Potter Syndrome

Branislava MILENKOVIĆ
Golsvordijeva 30, 11000 Beograd
E-mail: milenbra@eunet.yu

СТРОМАЛНИ ТУМОР КОЈИ ПОТИЧЕ ОД АУТОНОМНИХ НЕРАВА (ПЛЕКСОСАРКОМ) ДУОДЕНУМА

Радоје ЧОЛОВИЋ¹, Маријан МИЦЕВ¹, Владимир РАДАК¹, Никица ГРУБОР¹,
Наташа ЧОЛОВИЋ², Стојан ЛАТИНЧИЋ¹

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

²Институт за хематологију, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Гастроинтестинални стромални тумори који потичу од аутономних нерава Мајснеровог или Ауербаховог нервног сплета (плексоми и плексосаркоми) су ретки тумори, са свега 87 описаних случајева до 2001. године. Аутори су приказали веома ретак случај гастроинтестиналног стромалног тумора (*plexosarcoma*) треће и четврте порције дуоденума, величине 130×98×87 mm, који је полазио од његовог задњег зида, са централном некрозом која је преко улцерације од 15×7 mm комуницирала с дуоденумом и који се ширио према великим крвним судовима ретроперитонеума. Тумор је одстрањен у целини, заједно са 17 cm дуоденума и почетног дела јејунума, уз терминотерминалну дуоденојејуностомују испод папиле Ватери. Током одстрањивања тумора била је лигирана горња мезентерична артерија, која је због тромбозе морала бити ресецирана и реанастомозирана. Тринаестог дана од операције, после нормалног постоперационог тока, током којег је анастомоза нормално срасла, јавило се јако артеријско кривављење, те је на хитној поновној операцији уочена руптура мезентеричне артерије изнад анастомозе, која је била тромбозирана. Иако је артерија морала бити лигирана, до некрозе црева није дошло и даљи постоперациони ток је био потпуно нормалан. Онколошки конзилијум је одлучио да се болесница клинички надгледа.

Кључне речи: дуоденум; плексосарком; ресекција

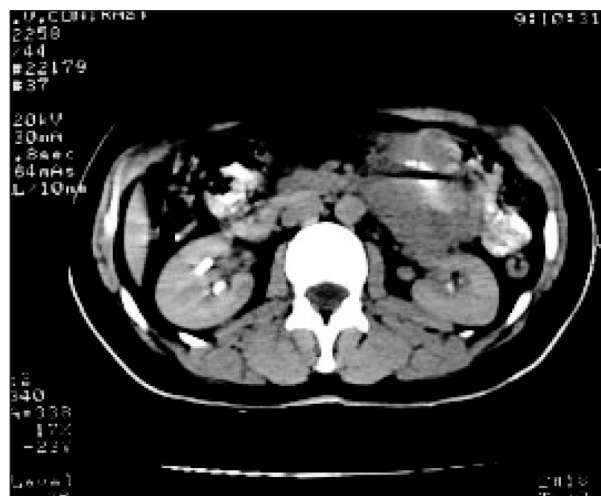
УВОД

Гастроинтестинални стромални тумори или плексосаркоми су врста стромалних тумора који потичу од ћелија аутономног, Мајснеровог или Ауербаховог, нервног сплета (*gastrointestinal autonomous nerve tumors – GANT*), чији су прекурсори Џајалове ћелије [1]. Први их је описао Херера (*Herrera*) 1984. године. То су ретки тумори и до 2001. године описано је 87 случајева [1]. Рачуна се да чине једну трећину гастроинтестиналних стромалних тумора (ГИСТ) [2].

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Болесница стара 44 године примљена у Институт за болести дигестивног система Клиничког центра Србије у Београду крајем септембра 2005. године због болова у епигастријуму који су се ширили дуж појаса, бледила и замарања. Тегобе су почеле око месец дана раније. Десет дана пре пријема урађене су ултрасонографија и компјутеризована томографија абдомена, чији налази су указали на тумор у пределу репа панкреаса, док се на једном од пресека видео мали депо контраста у средини туморске масе (Слика 1). Осим бледила, палпабилне осетљивости, палпабилног тумора величине осредње јабуке у епигастријуму, који је био благо осетљив и фиксиран, и варикозитета вена на доњим екстремитетима, клинички налаз је био нормалан. Лабораторијски налази су били у границама нормалних вредности, осим високе седиментације (96/1. сат), микрохематурије (6-8 еритроцита у видном пољу седимента) и благе анемије (*Hb* 105 g/l, *Er* 4,2×10¹²/l, хематокрит 31, *K-MCV* 74 fl, *Le* 10,0×10⁹/l, *Tr* 470×10⁹/l).

Болесница је оперисана следећег дана по пријему кроз леву субкосталну лапаротомију. Утврђен је овалан, фиксиран тумор који је потицао од задњег зида треће и четврте порције дуоденума, доста добро ограничен, али урастао у ретроперитонеум. Положај и фиксираност тумора нису омогућавали увид у односе тумора према ретроперитонеумским крвним судовима, пре свега према мезентеричним. Тумор је полако ослобађан уз подвезивање крвних судова који су ишли у тумор. У једном тренутку било је јасно да је подвезана (али не и пресечена) горња мезентерична артерија, јер се налазила у капсули тумора. Лига-



СЛИКА 1. Налаз компјутеризоване томографије приказује туморску масу у пројекцији тела и репа панкреаса. У центру тумора види се мали депо контраста (стрелица).

FIGURE 1. CT scan with the mass in the area of the body and the tail of the pancreas with the small depot of the contrast within the centre of the tumour (arrow).

тура је одмах скинута, артерија је пулзирала, те се наставило с постепеном мобилизацијом тумора. Када је тумор потпуно извађен, утврђено је да потиче из треће и четврте порције зида дуоденума с којом је широким припојем био везан, тако да је с тумором било ресецирано и 17 *cm* дуоденума и почетног дела јејунума, и начињена је терминотерминална дуоденојејунална анастомоза, одмах испод Ватерове папиле. Тада је уочено да је мезентерична артерија тромбозирана на месту где је била лигирана. Позван је васкуларни хирург, који је утврдио да је до тромбозе дошло због оштећења интима на месту лигатуре. Ресециран је сегмент од око 0,5 *cm* и начињена је терминотерминална анастомоза. Артерија је добро пулзирала. Уз дренажу ложе трбух је затворен по слојевима.

Постоперациони ток је протекао нормално, осим што се одржавала блага гнојна секреција на дренажу, који је био недалеко од анастомозе на мезентеричној артерији, те је он задржан, иако су конци са коже већ били скинути. Тринаестог дана од операције дошло је до изненадног јаког артеријског крвављења на дренажу, те се приступило хитној релапаротомiji по старом резу. Утврђено је да крвављење потиче из расцепа на предњем зиду мезентеричне артерије, изнад места анастомозе, али и да је артерија на месту анастомозе тромбозирана. И поред тога, црева су добро изгледала, иако се пулзације нису уочавале, али уз добар ретроградни проток из мезентеричне артерије. То је указивало на доста добре колатерале које ће, надали смо се, можда бити довољне да црево преживи. Уосталом, није било услова за реконструкцију крвотока кроз артерију, те је пресечена и подвезана. Дуоденојејунална анастомоза начињена током прве операције је зарасла, тако да се место анастомозе једва могло и приметити. Постоперациони ток је био изненађујуће добар, дигестивне функције су се успоставиле на време, оперативна рана је зарасла *per primam* и дренажа је могао бити одстрањен.

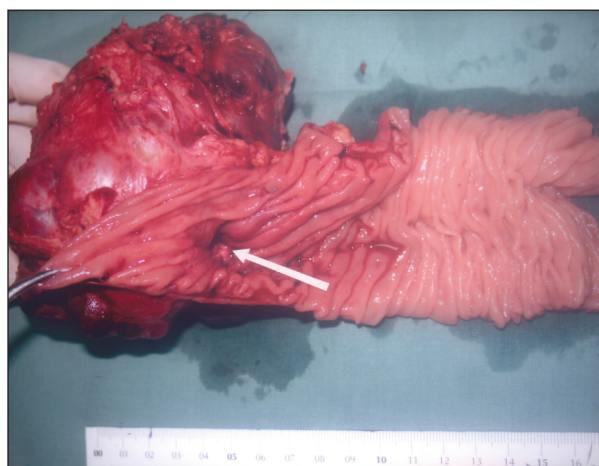
Ресецирани препарат састојао се од сегмента дуоденума дужине од око 17 *cm*, који је уз један ресекциони руб садржавао субмукозни нодозни тумор претежно екстрамуралног раста. По уздужном отварању дуоденума и јејунума, на задњем зиду иначе макроскопски нормалне мукозе налазио се отвор (Слике 2а, 2б и 2с) величине 15×7 *mm* који је водио у центар тумора, из којег се осећао јако непријатан мирис. Сам тумор био је величине 130×98×87 *mm*, а на пресеку солидне, мекане, делом крхке папилизоване грађе, са централном шупљином у зони описане улцерације, која је била окружена фокусима крвављења. Улцерисани и некротични део захватао је око 70% туморске масе. Спољашња површина тумора била је обавијена серозом и масним ткивом.

Микроскопским прегледом у зиду дуоденума са претежно екстрамуралним растом утврђен је мезенхимни тумор нејасне хистогенезе, фасцикуларне организације, изграђен од вретенастих ћелија са централном улцерацијом мукозе и крвављењем, али је некроза била присутна само у непосредној околини улцерације (25%) (Слика 3а, б). Целуларност је била висока, а целуларна анаплазија умерена, док је митотски индекс био 27/10 *HPF*. Ненормалних митотских фигура није било. Пролиферациони индекс *Ki-67* био је висок



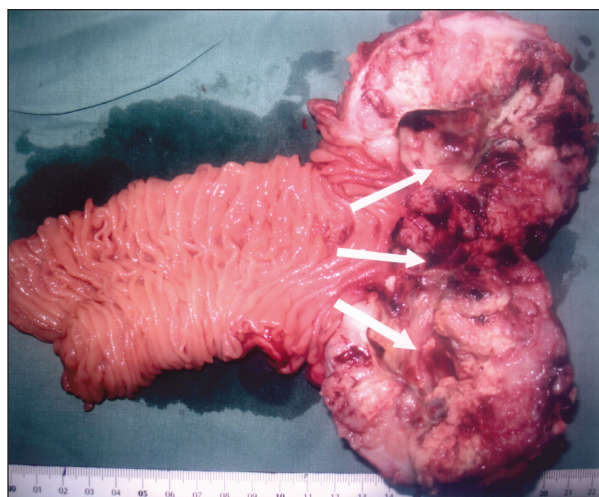
СЛИКА 2а. Добро ограничен полинодуларни тумор који потиче од задњег зида дуоденума.

FIGURE 2a. Well circumscribed polynodular mass arising from the back wall of the duodenum.



СЛИКА 2б. Улцерација на задњем зиду дуоденума (стрелица) преко које је дуоденум комуницирао с кавитетом у центру тумора.

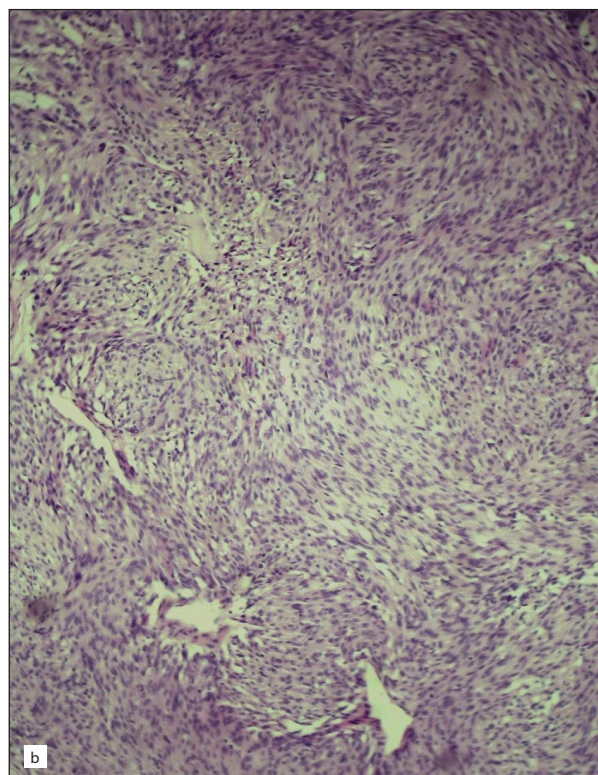
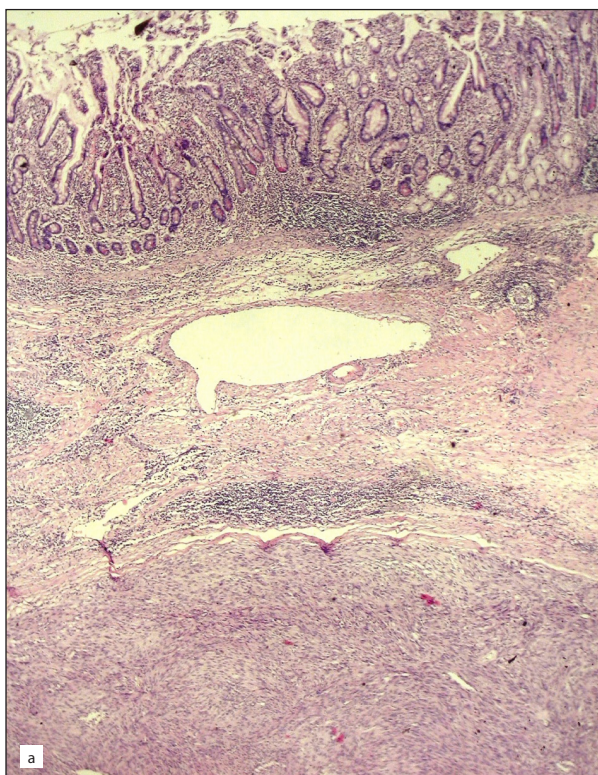
FIGURE 2b. The ulceration on the back wall of the duodenum (arrow) leading to the necrotic cavity of the tumour.



СЛИКА 2с. Тумор на пресеку. Запазити централну некротичну зону тумора (стрелице).

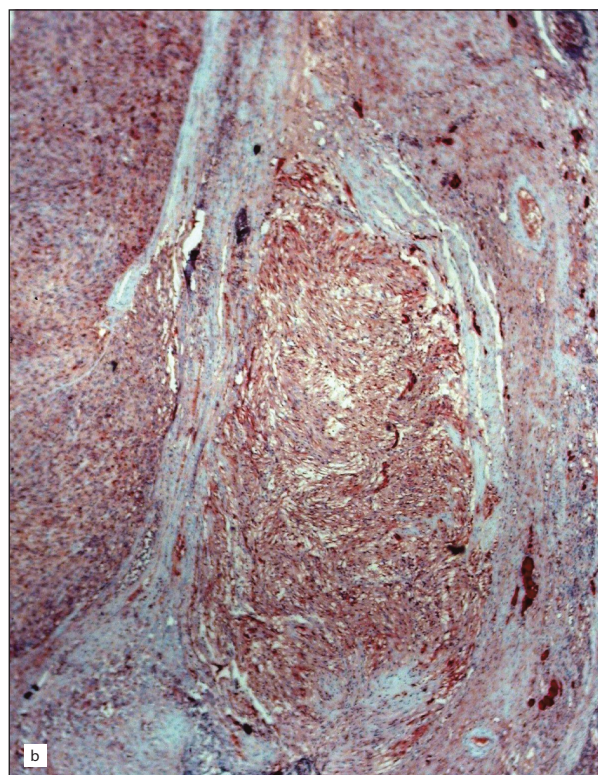
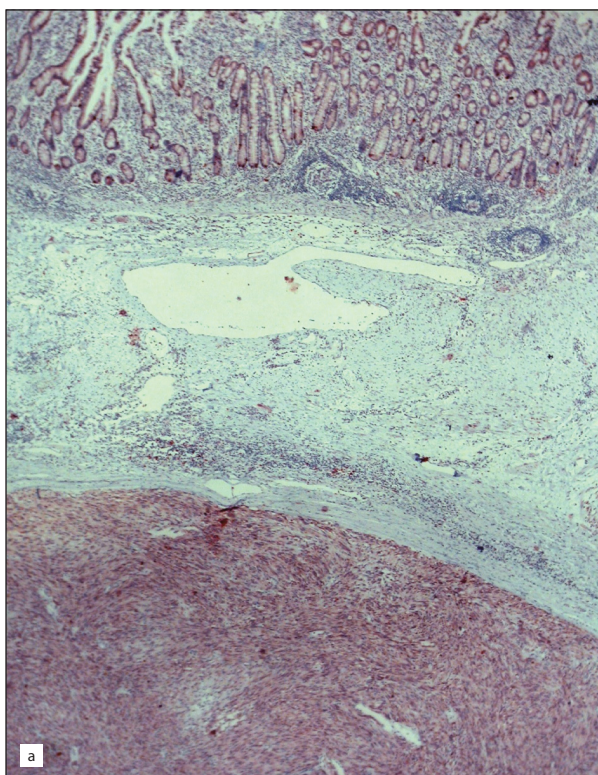
FIGURE 2c. The tumour on cross section. Note the central necrotic area of the tumour (arrows).

(око 20%). Туморска некроза била је мања од 50%. У строми су уочене секундарне промене, фокуси крвављења и едем. Стромални тумор је инфилтровао зид дуоденума, али није показивао сателитске депозите у



СЛИКА 3a, b. Интрамурална јасно ограничена мезенхимна вретенастоћелијска пролиферација дуоденума (a. H&E, 13x), која хистолошки показује и поља с фасцикуларном, вртложном и псеудонодуларном организацијом, фокално и епителоидном ћелијском презентацијом (b. H&E, 56x).

FIGURE 3a, b. Intramural well circumscribed mesenchymal spindle cell neoplastic proliferation of the duodenum (a. H&E, 13x) histologically shows various fields with fascicular, whirled and pseudonodular organization and focal epithelioid cellular presentation (b. H&E, 56x).



СЛИКА 4a, b. Тумор је, осим јаке CD117 и CD34 имунореактивности, показао и јаку, мада фокално променљиву, имунореактивност с антителима против паннеуроендокриних показатеља, која је била нешто слабија у односу на реактивност контролних ћелија, тј. ендокриних ћелија у мукози (anti-synaptophysin, LSAB+/AEC; 13x) или неуронских елемената у околини тумора (DSCN1951, anti-PGP9.5, LSAB+/AEC; 56x).

FIGURE 4a, b. Besides strong immunoreaction of tumour cells to anti-CD117 and CD34 antibodies, there was significant although focally variable immunoreaction against antibodies to pan-neuroendocrine markers, which was less strong compared to immunoreaction of control cells i.e. endocrine cells in mucosa (anti-synaptophysin, LSAB+/AEC; 13x) or neuronal elements in periphery of the tumour (DSCN1932, anti-PGP9.5, LSAB+/AEC; 56x).

околном масном ткиву. Васкуларна инвазија није забележена. На ресекционим ивицама није било тумора – R0 категорија. Из перидуоденалног масног ткива изолована су два лимфна чвора без елемената тумора. Четири жлезде из мезоа танког црева, посебно достављене, такође су биле без елемената тумора.

Како се права природа тумора није могла утврдити класичном хистологијом, урађено је и имунохистохемијско испитивање тумора антихуманим моноклонским и поликлонским антителима: антивиментин, CK, *c-kit*, CD34, *Desmin*, *Smooth muscle actin*, NSE, S-100, PGP9.5, NF, GFAP, *Synaptophysin*, *Chromogranin A*, PCNA, Ki-67 (*Dako*), техника LSAB+/AEC визуелизација. Утврђена је јака дифузна и значајна имунореактивност с антивиментин (+++), анти-*c-kit* CD117 и анти-CD34 (+++), анти-*Synaptophysin* (+++), анти-S-100 (+), анти-NF (+) и PGP 9.5 (++) антитела у већини ћелија (Слика 4a, b). На поновљеним анализама остали показатељи нису приказивали значајније специфичне имунолошке реакције. Дефинитивна патохистолошка дијагноза била је *Plexosarcoma s. GANT* (тумор гастроинтестиналних аутономних нерава) са хистолошки високим степеном малигнитета.

Стање болеснице је средином октобра 2005. године приказано на онколошком конзилијуму, који је закључио да су, с обзиром на радикалност хируршког захвата, засад довољне само редовне контроле свака три месеца, као и да се у случају рецидива размотри могућност поновне операције. Тек ако би она била неизводљива, биће примењена системска хемиотерапија.

ДИСКУСИЈА

GANT су најчешће локализовани на желуцу и танком цреву [3], али су описани и на једњаку [4], колону [5,6], ретроперитонеуму [7,8] и мокраћној бешици [9]. Обично се јављају после 60. године, мада се могу јавити у свим старосним добима [8], тако да је описан и код дечака узраста од седам година [10].

На налазу светлосне микроскопије уочава се да су тумори обично састављени од вретенастих ћелија, које се не могу разликовати од тумора глатких мишића и тумора Шванових ћелија [11]. Њихово разликовање се заснива на електронској микроскопији [12], помоћу које се доказују неуронски елементи [2]. По ултраструктури, ћелије тумора личе на неуроне с интердигиталним цитоплазматским наставцима, *dense-core* неуросекреторним гранулама, изостанком базалне мембране и присуством интерстицијалних скиноидних влакана [3]. За њих је најспецифичнија виментин-специфична и неурон-специфична енолаза позитивност [3]. У једном испитивању које је обухватило 18 болесника, 12 тумора је било позитивно на протеин S-100 или неурон-специфичну енолазу (NSE) [11]. У другом истраживању са 10 испитаника, сви тумори су били позитивни на CD117 (KIT), осам је било позитивно на CD34, два на протеин S-100, док су сви били негативни на актин и дезмин [8]. Хистолошки, могу се заменити са запаљењским псеудотуморима, запаљењским фибросаркомима и туморима фоликуларних дендритских ћелија, али који су негативни на CD34 [4].

Најчешћи симптоми су гастроинтестинално крвавење [2], које може бити тако јако да захтева хитну операцију [13], бол, акутни или хронични [3], и губитак у тежини [5]. Ендоскопски, често се може уочити сесилни улцерисани субмукозни тумор. На налазу ендоскопске ултрасонографије примећује се ехолуцијентни тумор који потиче од четвртог ехослоја, тј. од мускуларис проприје [2].

На ове туморе треба помислити када се у већем солидном тумору припојеном за зид црева види гас [12]. Код наше болеснице гас у центру тумора ултрасонографски није забележен. Међутим, на снимку СТ у центру тумора је уочена мања количина контраста, што је несумњиво указивало на комуникацију с луменом црева. Нажалост, овом налазу нисмо придавали довољну важност, тако да снимање са баријумовим контрастом нисмо урадили. Оно би, несумњиво, боље приказало комуникацију централне некрозне зоне тумора са дуоденумом. Због нетипичних симптома често долази до кашњења у постављању дијагнозе, што је узрок великих варијација у величини тумора [3].

Хируршка ресекција је метод избора лечења. Њу треба покушати и кад се јави рецидив болести [1], јер се показало да су разни хемиотерапијски протоколи били потпуно неефикасни [1]. Чак се и мали ГАНТ с малим митотским индексом морају сматрати малигним, те радикално хируршки ресецирати [3]. Чак и када су хистолошки ниског малигнитета, локални рецидив и метастазе јављају се код 70% болесника [2].

Анализа 87 случајева приказаних у литератури показала је да је величина тумора била веома важна за прогнозу болести. Код тумора пречника до 5 cm после радикалне ресекције најчешће није било ни локалног рецидива, ни метастаза. Када су тумори били већи од 10 cm, већ у две године рецидив се јавио код скоро две трећине болесника [1]. У испитивању које је обухватило 10 болесника, три су умрла 22-30 месеци после операције, један болесник је умро од постоперационих компликација а један од компликација хроничне мијелоидне левкемије [8]. Током рецидива јављају се метастазе и по оментуму и перитонеуму [1].

ЗАКЉУЧАК

Стромални тумори гастроинтестиналног тракта који потичу од аутономних нерава су релативно ретки, најчешће локализовани на желуцу и цревима. Они показују доминантно екстрамурални раст и обично се могу успешно ресецирати. Хируршка ресекција је најбољи начин лечења, а примењује се и код рецидива болести. Аутори су приказали плексосарком који је полазио од треће порције дуоденума и растао у ретроперитонеум. Тумор је у централном делу некротизовао и преко једне улцерације на задњем зиду дуоденума комуницирао с његовим луменом, у који је продирао цревни садржај. Тумор је с успехом ресециран, али уз хируршке компликације, лигатуру горње мезентеричне артерије, што је довело до постоперационог крвавења, које је с успехом санирано, тако да је даљи ток лечења био нормалан.

ЛИТЕРАТУРА

1. Beck A, Jonas J, Frenzel H, Bahr R. Gastrointestinal autonomic nerve tumor. *Zentralbl Chir* 2001; 126:702-6.
2. Rimmer DE Jr, Erickson RA. Plexosarcoma: endoscopic ultrasound and electron-microscopic characteristics of a stromal tumor. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:906-9.
3. Fluckiger R, Wegmann W, Huber A. Tumor of the gastrointestinal autonomic nervous system (GAN – tumor or plexus sarcoma). *Chirurg* 1996; 67:371-9.
4. Shek TW, Luk IS, Loong F, Ip P, Ma L. Inflammatory cell-rich gastrointestinal autonomic nerve tumor. An expansion of its histologic spectrum. *Am J Surg Pathol* 1996; 20:325-31.
5. Estrada SM, Ruiz ME. Gastrointestinal stromal sarcoma. Report of a case and review of the literature. *GEN* 1995; 49:310-3.
6. Pari F, Aitini E, Fante R, Pulica C, Adami F, Smerieri F. Gastrointestinal autonomic nerve tumor: case report and review of the literature. *Tumori* 2001; 87:349-51.
7. Rueda O, Escribano J, Vicente JM, Garcia F, Villeta R. Gastrointestinal autonomic nerve tumors (plexosarcomas): Is a radiological diagnosis possible? *Eur Radiol* 1998; 8:458-60.
8. Lee JR, Joshi V, Griffin JW Jr, Lasota J, Miettinen M. Gastrointestinal autonomic nerve tumor: immunohistochemical and molecular identity with gastrointestinal stromal tumor. *Am J Surg Pathol* 2001; 25:979-87.
9. Reid I, Suvarna SK, Wagner BE, Rogers K. Plexosarcoma of the bladder. *Eur J Surg Oncol* 1997; 23:463-5.
10. Hughes JA, Cook JV, Said A, Chong SK, Towu E, Reidy J. Gastrointestinal stromal tumour of the duodenum in a 7-year-old boy. *Pediatr Radiol* 2004; 34:1024-7. (Epub 2004 Oct 15)
11. Matsumoto K, Min W, Yamada N, Asano G. Gastrointestinal autonomic nerve tumors: immunohistochemical and ultrastructural studies in cases of gastrointestinal stromal tumor. *Pathol Int* 1997; 47:308-14.
12. Jain KA, Gerscovich EO, Goodnight JJ. Malignant autonomic nerve tumor of the duodenum. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168:1461-3.
13. Parreira JG, de Freitas W, Rasslan S. Upper gastrointestinal hemorrhage due to duodenal stromal tumor. *Arq Gastroenterol* 2003; 40:188-91. (Epub 2004 Mar 15)

STROMAL TUMOUR OF DUODENAL AUTONOMOUS NERVES (PLEXOSARCOMA)

Radoje ČOLOVIĆ¹, Marijan MICEV¹, Vladimir RADAK¹, Nikica GRUBOR¹, Nataša ČOLOVIĆ², Stojan LATINČIĆ¹

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

²Institute of Haematology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

ABSTRACT

Gastrointestinal tumours arising from autonomous nerves of Meisner's or Auerbach's plexus (plexomas and plexosarcomas) are rare tumours in only 87 cases described in the literature up to 2001. We present a very rare case of gastrointestinal stromal tumour (plexosarcoma) of the third and fourth portion of the duodenum, 130x98x87 mm in diameter, arising from its back wall, with central necrosis of the well circumscribed tumour, which communicated with the duodenum through an ulceration of 15x7mm in diameter, spreading towards the great vessels of the retroperitoneum. It was gradually and carefully removed, together with 17 cm of the duodenum and few centimetres of the jejunum with end-to-end duodenojejunojejunostomy below the Vater's papilla. During the removal of the tumour, the superior mesenteric artery, being within the tumour's capsule, was accidentally ligated but not transected. In spite of the removal of the ligature, the artery became thrombosed due to damage of the intima by ligature so that it had to be resected and reanastomosed. After otherwise uneventful recovery, except for a mild pus discharge through

the drain, not far from the arterial anastomosis, the patient suddenly started bleeding on the 13th day after surgery. At emergency reoperation, a rupture of the mesenteric artery above the thrombosed anastomosis was found. In spite of absence of the arterial pulsation within the mesentery, the bowel looked vital and the back flow from the artery was satisfactory. The arterial reconstruction was not possible, so the artery was ligated. The postoperative recovery was surprisingly uneventful. The patient was discharged ten days after surgery and has stayed symptom-free so far.

Key words: duodenum; plexosarcoma; resection

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

КАМПТОМЕЛИЧНА ДИСПЛАЗИЈА – ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Радмила КОШ¹, Биљана МЕЂО¹, Слободанка ГРКОВИЋ¹, Димитрије НИКОЛИЋ¹,
Силвија САЈИЋ¹, Јелена ИЛИЋ¹

¹Универзитетска дечја клиника, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Камптомелична (кампомелична) дисплазија је веома ретка, тешка остеохондродисплазија коју одликују вишеструке костне и некостне малформације, са леталним исходом најчешће у новорођеначком периоду. Типична аномалија према којој је синдром добио име су савијене кратке и дуге кости доњих екстремитета, најчешће фемура, што се манифестује кратким и савијеним ногама. Удубљење коже на предњој страни потколенице је такође обележје овог синдрома. Најтежи облици се наслеђују аутозомно доминантно, мутацијом гена *Sox9*, који се налази на хромозому 17, са смртним исходом одмах по рођењу. Лакши облици настају балансираном транслокацијом *t(13; 17)* и најдуже описаним животним веком до треће декаде. Већина болесника са мушким кариотипом има женски фенотип. Приказујемо случај женског новорођенчета из породице без консангвинитета код које су уочени типични знаци камптомеличне дисплазије, са малом телесном дужином (46 cm), макрокранијом (обим главе 39 cm) и долихокранијом, хидроцефалусом, кратким трупом и ногама. Осим тога, грудни кош је био узак, а доњи екстремитети савијени, фаланге на рукама и ногама кратке; забележена је хипоплазија ноката. Уочени су: велика предња фонтанела, мало и равно лице, хипертелоризам очију, велико чело, угнута, шира база носа, расцеп непца, микрогнатија, уши усађене ниско и позади. На предњој страни обе потколенице је упадљиво типично удубљење коже. На рендгенограму костију уочене су следеће промене: кратки, антериорно савијени фемури, хипоплазија карлице, вратних пршљенова и лопатица, једанаест пари ребара која су уска, луксација кукова. Кариотип је био нормалан, женски, 46, XX. Од рођења дете је боловало од инсуфицијенције дисајних органа, која се постепено погоршавала и довела до смрти другог дана по рођењу, као што се описује код ових болесника.

Кључне речи: камптомелична дисплазија; кампомелична дисплазија; остеохондродисплазија; новорођенче

УВОД

Спорадични описи болесника код којих су уочене одлике камптомеличне дисплазије (КД) налазе се у литератури у првој половини двадесетог века у оквиру ентитета познатог као „конгенитална искривљеност дугих костију”. Први засебан опис су објавили Шпрангер (*Spranger*) и сарадници 1970. године [1]. Касније су објављени углавном појединачни случајеви [2]. У скорије време објављена је серија од пет болесника који су преживели новорођеначки период [3], као и случај оца и ћерке с радиолошким и генетским знацима КД [4]. Назив синдрома – камптомелична дисплазија – потиче од грчке речи *campto*, што значи кривина, и *melia*, што значи екстремитет. Синоними су: кампомелична дисплазија, кампомелична дизостоза, камптомелични синдром, камптомелични патуљаст раст (енгл. *dwarfism*).

КД је најчешће летално генетско обољење с тешким аномалијама углавном костног, али и некостног система. Најважнија аномалија, према којој је синдром и добио име, јесте закривљеност доњих екстремитета који су обично скраћени. Описују се многе промене, пре свега на костном систему, али и осталим системима и органима:

- глава: макроцефалија, долихокранија, велика предња фонтанела, велико, високо чело, микрогнатија, мало, равно лице, хипертелоризам очију, уске *rime oculi*, ниско постављене ушне шкољке, угнута база носа, расцеп непца;
- труп: кратак и узак грудни кош звонастог облика, хипоплазија лопатица, уска ребра, изостанак минерализације грудне кости, једанаест пари ребара, хипопластични, слабо осификовани цервиксни пршљенови, кифосколиоза, уска карлица;

- екстремитети: сублуксација кукова, кратке фаланге шаке и стопала, искривљени фемур, тибија (антериорно) и скраћена фибула, еквинварус положај стопала; изостанак осификације проксималног дела тибије и дисталне епифизе фемура; заостајање зона епифизног раста;
- унутрашњи органи, хрскавица, мека ткива: урођене мане срца (отворен *ductus arteriosus*, вентрикуларно септално оштећење, коарктација аорте), хипоплазија плућа, бронхомалација; генитални тракт: мушки кариотип код фенотипски женског детета (развој јајника, Милерових канала, вагине и материце); урински тракт: хидронефроза, хидроуретери, медуларне цисте бубрега, гломерулоцити; цереброспиналне аномалије: хидроцефалус, полигирија, изостанак олфакторног тракта или булбуса, хипотонија, улегнуће („рупца”) на предњој страни потколеница;
- опште промене: мала телесна дужина на рођењу (35-49 cm), патуљаст раст, често мала телесна маса на рођењу, полихидрамнион код 30% оболелих.

Наслеђивање КД је аутозомно доминантно, с инцидентом 1:10.000 живорођене деце [2]. Узрок је мутација гена *Sox9* на хромозому 17 (*17q24.3-q25.1*) [5]. Пошто овај ген кодира развој тестиса, због хаплоинсуфицијенције, код 75% генетски мушке деце развијају се женске гениталије [6, 7]. Протеин *Sox9* такође директно регулише *COL2A1* (колаген тип II), који је неопходан за диференцијацију хондроцита и формирање хрскавице [6-8]. Код малог броја болесника настаје балансирана транслокација *t(13;17)*, када су фенотипске одлике знатно блаже, а прогноза боља [3]. Објављен је приказ болесника са тешким обликом КД који је умро неколико дана по рођењу са *de novo* реципрочном транслокацијом, 46, XX, *t(5;17)(q15;q25)* [9].

КД се сматра тешком костном дисплазијом која доводи до смрти болесника. Главна компликација је инсуфицијенција дисајних органа због малог грудног коша, трахеобронхомалације, хипоплазије плућа и дисајних путева. Она је узрок смрти најчешће у новорођеначком периоду. Међутим, 5-10% новорођенчади преживи, а најдужи описани животни век био је 20 година [3], мада се верује да има доста преживелих болесника с лакшим обликом КД који није дијагностикован и да је преживљавање веће. Код ових болесника јављају се проблеми са дисањем, узимањем хране, аспирацијом, инфекцијама дисајних органа. Чести су и кондуктивно оштећење слуха, одложен психомоторни развој и каријес зуба. Ортопедске компликације су прогресивна, тешка кифосколиоза, еквиноварус положај стопала, сублуксација или дислокација кукова, кратки искривљени екстремитети, који захтевају лечење.

Диференцијалну дијагнозу чине танатофорична и мезомелична дисплазија, хипофосфатазија, Робертсов синдром и *osteogenesis imperfecta*. Дијагноза се поставља на основу типичних анормалија костију које се уочавају на рендгенограму, улегнућа на потколеницама и осталих описаних морфолошких одлика. Дијагноза се може поставити и пре рођења детета помоћу ултразвука [10, 11]. Уколико је већ забележено оболевање неког члана породице од КД са доказаном мутацијом гена *Sox9*, пренатална дијагноза је могућа амниоцентезом и биопсијом хорионских чупица.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Приказујемо женско новорођенче рођено у термину које је пребачено из регионалне болнице пет сати по рођењу. Њени родитељи – млади, здрави, без ви-



СЛИКА 1. Рендгенски снимак костију трупа новорођенчета са камптомеличном дисплазијом.

FIGURE 1. X-ray of the neonatal trunk with camptomelic dysplasia.

дљивих анормалија и просечне интелигенције – негирали су консангвинитет; старији брат новорођене девојчице био је узраста од четири године и здрав. Дете је из друге неконтролисане трудноће, порођај је завршен царским резом, полихидрамнион. Параметри на рођењу: телесна тежина 3,2 kg, телесна дужина 46 cm, обим главе 39 cm, обим грудног коша 31 cm, обим абдомена 30 cm, Апгар скор 5/7/7. Уочени су: долихокранија, велико, високо чело са малим заравњеним лицем, микрогнатијом. Велика фонтанела била је величине 5x5 cm, *rime oculi* су биле уске и размакнуте, база носа је била утнута и широка, уши су биле лоше моделиране, позади и ниско усађене, на задњем делу непца уочен је расцеп, врат је био кратак и дебео, а цео труп, посебно грудни кош, веома узак и кратак. Дисање је било чујно, али отежано, уз употребу помоћне дисајне мускулатуре. Гениталије су биле нормалне. Уочена су мала, типична улегнућа коже с обе стране претибијално. *Pes equinovarus* обострано. Изражена хипотонија.

Уобичајене анализе биохемијских параметара, крвне слике и урина биле су у границама нормалних вредности. У гасним анализама крви на почетку је утврђена мешовита, а потом респирациона ацидоза са тенденцијом погоршања. Кариотип: нормалан женски, 46, XX. Ултразвучни налаз је указао само на хидроцефалус са благо проширеним латералним коморама; није забележена морфолошка анормалија висцералних органа. Рендгенски снимци трупа (Слика 1) и екстремитета (Слика 2) су потврдили дијагнозу КД: мали и узак грудни кош са 11 пари уских ребра. Скапуле и вратни пршљенови су хипопластични. Карлица је уска, хипопластична. Луксација кукова. Кости доњих екстремитета су краће, оба фемура су савијена напред.

У даљем току болести дошло је до погоршања функције дисајних органа и смрти детета другог да-



СЛИКА 2. Рендгенски снимак костију доњих екстремитета новорођенчета са камптомеличном дисплазијом.

FIGURE 2. X-ray of the neonatal lower extremities with camptomelic dysplasia.

на по рођењу. С обзиром на многе аномалије и прогносту болести, нису предузете агресивне мере реанимације. Обдукција је потврдила дијагнозу.

ДИСКУСИЈА

Први пут у нашој земљи објављујемо случај новорођенчета са КД. Код њега су утврђене све типичне фенотипске одлике синдрома који се описују у литератури [2, 3]. То су тешке малформације костног система главе, тупа и екстремитета. Најтипичнији и најпрепознатљивији знак, по чему је синдром и добио име, јесте савијеност кратких доњих екстремитета заједно са дугим костима. *Pes equinovarus* је такође забележен. На предњој страни обе тибије уочено је типично улегнуће коже. Горњи екстремитети су такође били кратки, са кратким фалангама и хипоплазијом ноката. Дете је имало и остале знаке КД [2-4] на глави, тупу и екстремитетима. То су: макрокранија и долихокранија, велика предња фонтанела, велико чело на рачун малог равног лица с размакнутим и веома уским очним прорезима, угнутом базом носа, слабо развијеном мандибулом, расцепом непца; лоше моделиране ушне шкољке усађене ниско и позади, као што се описује у овом синдрому. Вратни пршљенови су били хипопластични.

На рендгенским снимцима тупа и екстремитета наше болеснице, што је кључно за постављање дијагнозе, лако се уочавају типичне костне лезије овог синдрома: узак и кратак грудни кош, 11 пари веома уских ребара. Скапуле су хипопластичне. Луксација кукова. Кости доњих екстремитета су кратке. Оба фемура су савијена антериорно. Стопала су у еквиноварус положају.

Новорођенче је имало нормалну телесну масу за узраст; описи из литературе говоре да она може бити нормална или снижена [2]. Са подацима из литературе у складу је и смањена телесна дужина на рођењу од 46 cm, која је код новорођенчади са КД 35-49 cm [2, 3]. Обдукциони налаз није потврдио структурне аномалије централног нервног система болеснице, као што су полигирија, изостанак олфакторног булбуса, док је потврђен хидроцефалус, који је откривен ултразвуком. Насупрот томе, уочена је изражена хипотонија, која се може јавити код КД. Иако се она описује као манифестација овог синдрома, вероватно јој је допринела перинатална асфиксија будући да је дете имало низак Апгар скор на рођењу (5/7/7). Према подацима из литературе, једна трећина новорођенчади има ману срца типа вентрикуларног и атријалног септалног оштећења и отворен *ductus arteriosus* [2, 3]. Код наше болеснице нису утврђене аномалије у том смислу, као ни аномалије генитоуринског система (хидронефроза, хидроуретер, хипоплазија бубрега).

Код наше болеснице је забележен фенотипски изглед нормалних женских гениталија, са нормалним женским кариотипом (46, XX). То, према подацима из литературе, значи да припада трећини болесника који немају поремећај диференцијације пола [4-9]. У досад највећој описаној серији која је обухватила 36 испитаника [3], 73% болесника са мушким кариотипом имало је женске или амбивалентне гениталије.

Нажалост, нисмо били у могућности да урадимо сложенија генетска испитивања.

Поремећај формирања хрскавице, тј. ларинготрахеомалација, уз хипоплазију плућа, грудног коша и микрогнатија су главни разлог настанка респирационог дистреса, који се јавља неколико сати по рођењу и који представља примарни узрок смрти. Наведени проблеми су уочени и код наше болеснице од рођења. Инсуфицијенција дисајних органа се постепено погоршавала и довела до смрти два дана по рођењу. Будући да је реч била о синдрому са тешким аномалијама и лошом прогнозом, нису предузете агресивне мере реанимације. И у напред поменутом испитивању [3] 77% деце умрло је у новорођеначком периоду, а већина у првих неколико сати.

Индикувана је пренатална дијагноза помоћу амниоцентезе или биопсијом хорионских чупица у наредној трудноћи мајке наше болеснице [10].

Новорођенчад с описаним аномалијама се збрињавају и лече у јединицама неонаталне интензивне неге, најчешће захтевајући механичку вентилацију.

ЗАКЉУЧАК

Иако је КД редак, урођен, генетски синдром и с обзиром на то да је инциденција 1:10.000 живорођене деце, вероватно је да је доста случајева код нас који нису откривени, односно препознати. Због тога је важно упознати се с основним знацима ове болести. Ретки преживели болесници имају респирационе, ортопедске и проблеме храњења, слуха, неуролошке поремећаје, одложен психомоторни развој. Осим тога, у највећем броју случајева постоји поремећај диференцијације пола. Све ово показује да је КД мултидисциплинаран проблем који захтева ангажовање неонатолога, гинеколога, генетичара, ендокринолога, неуролога, пулмолога и дечјег хирурга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ray S, Bowen JR. Orthopedic problems associated with survival in campomelic dysplasia. Clin Orthop Relat Res 1984; 185:77-82.
2. Mansour S, Hall CM, Pembey ME, Young ID. A clinical and genetic study of campomelic dysplasia. J Med Genet 1995; 32:415-20.
3. Mansour S, Offiah AC, McDowall S, Sim P, Tolmie J, Hall C. The phenotype of survivors of campomelic dysplasia. J Med Genet 2002; 39:597-602.
4. Savarirayan R, Robertson SP, Bankier A, Rogers JG. Variable expression of campomelic dysplasia in father and his 46, XY daughter. Pediatr Pathol Mol Med 2003; 22(1):37-46.
5. Kwok C, Weller PA, Guioli S, et al. Mutations in SOX9, the gene responsible for campomelic dysplasia and autosomal sex reversal. Am J Hum Genet 1995; 57(5):998-1001.
6. Lefebvre V, de Crombrughe B. Toward understanding SOX9 function in chondrocyte differentiation. Matrix Biol 1998; 16:529.
7. Bell DM, Leung KK, Wheatley SC, et al. SOX9 directly regulates the type-II collagen gene. Nat Genet 1997; 16:174-8.
8. Bi W, Deng JM, Zhang Z, et al. SOX9 is required for cartilage formation. Nat Genet 1999; 22:85-9.
9. Savarirayan R, Bankier A. Acampomelic campomelic dysplasia with de novo 5q;17q reciprocal translocation and severe phenotype. J Med Genet 1998; 35(7):597-9.
10. Redon JY, Le Grevillec JY, Marie F et al. Prenatal diagnosis of campomelic dysplasia. J Gynecol Obstet Biol Reprod. 1984; 13(4):437-41.
11. Seow KM, Huang LW, Lin YH, et al. Prenatal three-dimensional ultrasound diagnosis of a campomelic dysplasia. Arch Gynecol Obstet 2004; 269(2):142-4.

CAMPTOMELIC DYSPLASIA – A CASE REPORT

Radmila KOŠ, Biljana MEDO, Slobodanka GRKOVIĆ, Dimitrije NIKOLIĆ, Silvija SAJIĆ, Jelena ILIĆ
University Children's Hospital, Belgrade

ABSTRACT

Campomelic/camptomelic dysplasia is a very rare, severe osteochondrodysplasia characterised by severe skeletal and nonskeletal malformations and lethal outcome mainly in neonatal period. Characteristic abnormality by which the syndrome got its name is short, bowed long bones of lower extremities, most often of femur, manifested by short and bowed legs. Skin dimpling on tibial anterior side is another prominent characteristic of this syndrome. Severe cases are inherited by autosomal dominant trait, by mutation Sox9 gene on chromosome 17, with lethal outcome in the first days of life. Less severe forms of the disease are due to balanced translocation t (13;17) with life span up to the third decade of life. A majority of karyotypic males present as phenotypic females. We report a case of a female neonate, without consanguinity between parents, with characteristic signs of camptomelic dysplasia with short birth length of 46 cm, macrocephaly (head circumference 39 cm), dolichocephaly, hydrocephalus, short trunk and legs. Narrow rib cage, bowed lower extremities, short hand and foot phalanges, nail hypoplasia were noticed. Anterior fontanelle was

enlarged, high forehead, face small and flat, hypertelorism, low nasal bridge, micrognathia, low set ears, cleft palate, were found. Characteristic skin dimpling on anterior side of tibia was present on both legs. Bone X-ray studies presented the following changes: anterior bowing of shortened femurs, hip dislocation, cervical vertebrae, scapulas, eleven pairs of slender ribs. Hip luxation. Karyotype was normal for a female, 46 XX. Respiratory insufficiency was present since birth, exacerbated, and led to lethal outcome in the second day of life, as described in the majority of these patients.

Key words: camptomelic dysplasia; campomelic dysplasia; osteochondrodysplasia; newborn

Radmila KOŠ
Gospodar Jevremova 56, 11000 Beograd
Tel.: 011 324 3250
Faks: 011 268 4672
E-mail: radmilakos@yahoo.com

ЕРИТРОМИЦИН У ЛЕЧЕЊУ СИНДРОМА ЦИКЛИЧНОГ ПОВРАЋАЊА

Момчило ПАВЛОВИЋ¹, Недељко РАДЛОВИЋ², Зоран ЛЕКОВИЋ², Каролина БЕРЕЊИ³

¹Дечје одељење, Општа болница, Суботица; ²Универзитетска дечја клиника, Београд;

³Завод за јавно здравље, Суботица

КРАТАК САДРЖАЈ

Синдром цикличног повраћања (СЦП) представља недовољно јасан поремећај који се манифестује муком и повраћањем без органског узрока. Напади повраћања се јављају у интервалима од неколико недеља до више од годину дана. Обично почињу нагло, најчешће ноћу или у раним јутарњим часовима, трају од неколико сати до неколико дана и често се компликују дехидрацијом, електролитним дисбалансом и кетозом. У лечењу овог поремећаја се, поред надокнаде течности и електролита, примењују антиеметици и седативи, али с променљивим успехом. Од осталих лекова користи се и антибиотик еритромицин, који, примењен у мањим дозама, делује као прокинетик. Улога еритромицина у лечењу СЦП је превентивна, будући да спречава нападе. У нашем раду је приказана девојчица код које је периодична примена еритромицина у интервалима од по две недеље у очекиваним терминима напада довела до престанка цикличних повраћања. Током примене еритромицина нису уочена нежељена дејства лека.

Кључне речи: синдром цикличног повраћања; еритромицин

УВОД

Синдром цикличног повраћања (СЦП) је поремећај који није у потпуности објашњен иако га је први пут описао Џи (Gee) давне 1882. године. Дефиниција овог поремећаја дата је 1994. године у Лондону на Међународном научном симпозијуму и каже да је СЦП болест коју одликују рекурентни догађаји изолованих, стереотипних повраћања без утврђеног органског узрока, између којих је дете без тегоба [1].

Постоји неколико хипотеза о етиологији СЦП: неуронска хиперекситабилност, симпатичка аутономна дисфункција, активација хипоталмичко-питуитарно-адреналне осовине услед стреса, мутације митохондријске ДНК итд. [2, 3]. Учесталост је 0,51-2,3%, а однос између дечака и девојчица 11:9 [4, 5]. Поремећај је описан код новорођенчета узраста од шест дана, али и код особа у осмој деценији [2].

Предиспонирајући фактори за настанак тегоба су: инфекције, стрес, конзумирање појединих намирница и недостатак сна. Напади су стереотипни, јављају се у вечерњим или јутарњим часовима (најчешће између два и четири часа), обично почињу мучнином, на коју се надовезује неколико повраћања. СЦП може бити удружен са болом у трбуху, главобољом, фотофобијом, вртоглавицом, летаргијом, појачаним лужењем пљувачке, повишеном температуром, дијарејом и поремећајем понашања. Повраћање је у првих неколико часова учесталије, да би спонтано слабило и престало током прва 24 часа, ређе током 72 [6, 7]. Неки аутори као критеријум одређују најмање четири повраћања током једног часа [8]. Мирни периоди између напада повраћања трају од неколико недеља до више од једне године [7]. Мигренозне главобоље код сродника првог реда јављају се код 47% болесника [6]. Диференцијалнодијагностички треба искључити велики број болести које могу бити узрок тегоба: гастроинтестинална, неуролошка, ренална, метаболичка, ендокрина и психијатријска обољења.

С обзиром на то да је права етиологија болести непозната, лечење се заснива на искуству: искључење

могућих предиспонирајућих фактора и фармакотерапија. Фармакотерапија може имати два облика: у виду превентивне и терапије када напад већ почне. Лекови који се с различитим успехом примењују у лечењу СЦП су разноврсни: антимигренозни препарати, бета-адренергички блокатори, антиконвулзиви, антиеметици и прокинезици [6, 7, 9-11]. Често је потребно применити и интравенску рехидрацију и надокнаду електролита [12].

СЦП код већине болесника престаје најкасније у раној адолесценцији, мада се код неких особа симптоми одржавају и у адултном добу. Према мишљењу неких аутора, код једне трећине болесника се након престанка СЦП јављају мигренозне главобоље, односно абдоменска мигрена [5, 13].

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Приказујемо девојчицу узраста од 16 година код које су постојали напади вртоглавице, мучнине и повраћања од треће године. У почетној фази болести тегобе су се јављале једном годишње, потом све чешће, а од седме године у правилним и предвидљивим временским размацама, тј. на свака два и по месеца. Напади су били идентични, а манифестовали су се наглим буђењем између поноћи и три часа ујутро због осећаја мучнине и јаке вртоглавице, после чега је, најчешће за пола сата, следио и напад упорног повраћања. Оно је у почетку било интензивније, четири-пет пута у току сата, да би потом постепено слабило и престајало након 10-12 сати. По престанку напада дете је изгледало изморено и малаксало. Друге тегобе није имала. Података о мигрени, епилепсији и другим обољењима, како у личној, тако и у породичној анамнези, није било. Изузимајући лакшу до осредњу дехидрацију после напада повраћања, други налаз по системима био је нормалан.

Рутински лабораторијски налази (седиментација еритроцита, крвна слика с леукоцитном формулом и тромбоцитима, гликемија, хепатограм, креатинин, јо-

нограм и ацидо-базни статус крви), као и скрининг на метаболичка и ендокрина обољења били су у нормалним границама. Анализе очног дна, оштрине вида, ширине видног поља, налази аудиометрије, тимпанографије, вестибулометрије, електронистагмографије, електроенцефалографије и реоенцефалографије, рендгенски снимак лобање и вратног дела кичменог стуба, налаз нуклеарне магнетне резонанције главе и цервиксне кичме са НМР ангиографијом такође нису показивали знаке поремећаја. Исто тако, нормалан налаз забележен је при ултрасонографији абдомена, као и при езофагогастроудоденоскопији, испитивању на инфекцију са *Helicobacter pylori* и патохистолошком прегледу слузнице танког црева.

У лечењу болеснице неколико година су примењивани различити медикаменти, као што су флунаразин, карбамазепин и соли магнезијума, али без значајнијег успеха. Отуда је 2003. године у лечење уведен еритромицин у дози од 10 mg/kg дневно, подељен у три дозе. Пошто су се напади СЦП по правилу јављали на два и по месеца, превентивна примена еритромицина у трајању од недељу дана започињања је два-три дана раније. Уз еритромицин су примењивани и препарати пробиотика (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus* и *Bifidobacterium longum*) у облику капсула. Од почетка терапије напади СЦП су били благи и манифестовали су се само краткотрајним прекидом сна детета због осећаја мучнине и вртоглавице, али без пропратног повраћања. После седам-осам месеци успешне примене еритромицина у наведеним интервалима, родитељи су заборавили да дају лек, након чега се напад повраћања јавио у идентичном облику као раније. Еритромицин затим поново уведе у трајању од седам дана у очекиваном термину новог напада. За време примене лека дете није имало тегоба, да би се два дана од престанка узимања лека напад неочекивано јавио. Стога се временски интервал примене лека продужио на 14 дана. На примену лека у наведеном трајању дете није имало нападе повраћања и, осим благе мучнине и вртоглавице, није било других тегоба. Последње две године се спроводи превентивна терапија на свака два и по месеца у трајању од 14 дана с потпуним успехом.

ДИСКУСИЈА

Еритромицин је антибиотик из групе макролида са широким антибактеријским спектром деловања. Осим познатог антибактеријског дејства, еритромицин у малим дозама делује и као агониста мотилинских рецептора, стимулишући трећу фазу миграторног миоелектричног комплекса дигестивног тракта [14]. Ова активност почиње у антруму желуца, а потом се шири у танко црево. Доза еритромицина као прокинетика, према наводима разних аутора, може бити од 1-3 mg/kg до 5-20 mg/kg дневно подељена у 2-4 давања [15, 16]. У већим дозама еритромицин ствара некоординисане антралне непропузливне контракције високе амплитуде, чиме се могу објаснити гастричке тегобе код неких болесника код којих је примењен у лечењу бактеријских инфекција [17]. У лечењу гастропарезе еритромицин се показао ефикаснијим

од цисаприда, метоклопрамида и домперидона [18]. Еритромицин је коришћен и код новорођенчади као прокинетик, при чему није уочен некротизирајући ентероколитис [19].

Када је реч о СЦП, еритромицин се у истраживањима појединих аутора показао успешним код 75% испитаника када је примењен у дози од 20 mg/kg подељено у 2-4 дозе и током седам дана, с тим што би се поново уводио у лечење уколико би симптоми рецидивирали [20]. Број студија у којима је коришћен као прокинетик код СЦП је мали – свега три рада доступна на Medline и претраживачу Google [15, 20, 21].

За еритромицин као прокинетик одлучили смо се из неколико разлога: код наше болеснице се раније покушало с лечењем антимигранозним лековима, антиепилептиком и магнезијумом, али без успеха. Неки лекови који се препоручују у Европи и Америци јер су показали задовољавајући ефекат у лечењу СЦП нису доступни на нашем тржишту (*amitriptylen*, *cyprohepatidin*). Еритромицин је лек који је лако доступан, јефтин и са врло мало нежељених ефеката. За нашу испитаницу нисмо добили анамнестичке податке о алергији на макролиде. Доза примењеног лека је била средња вредност коју препоручују различити аутори који су користили еритромицин као прокинетик, односно 10 mg/kg током 24 часа, подељено у три дозе, што је мања количина лека у односу на ону која се примењује уколико се еритромицин даје као антибиотик (30-50 mg/kg за 24 часа подељено у три-четири дозе) [14, 15]. Примена еритромицина је код наше болеснице спречила нападе повраћања, главног симптома болести, док су мучнина и вртоглавица, иако заступљене, биле изражене у мањој мери.

Терапијско дејство еритромицина потврђује и чињеница да се напад јавио у идентичном облику након престанка примене лека. За време поновног лечења еритромицином напад је изостао, да би се догодио два дана после престанка седмодневне примене лека. Овако неочекивани рецидив је изискивао продужетак лечења, те је лек примењиван током 14 дана. Новом схемом примене лека постигнут је очекивани резултат – повраћања се више нису јављала. Током примене еритромицина нису уочена нежељена дејства лека (алергијске реакције, дијареја, мучнина, болови и повраћање).

ЗАКЉУЧАК

Еритромицин се, осим као антибиотик, може користити и као прокинетик. Примењен у малим дозама, еритромицин се показао као ефикасан лек у спречавању напада повраћања код болеснице са СЦП, док су друге тегобе (мучнина, вртоглавица) биле ублажене. Уз еритромицин је коришћен и пробиотик, а током лечења нису уочена нежељена дејства лека.

ЛИТЕРАТУРА

- Li BU. Cyclic vomiting: the pattern and syndrome paradigm. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1995; 21(1):6-10.
- Li BU, Balint JP. Cyclic vomiting syndrome: evaluation in our understanding of brain gut disorder. Adv Pediatr 2000; 47:117-60.

3. Zicari A, Corrado G, Pacchiarotti C, et al. Cyclic vomiting syndrome: in vitro nitric oxide and interleukin-6 release by oesophageal gastric mucosa. *Dig Dis Sci* 2001; 46:831-5.
4. Cullen KJ, MacDonald WB. The periodic syndrome: its nature and prevalence. *Med J Aust* 1963; 2:167-73.
5. Abu-Arafeh I, Russell G. Prevalence and clinical features of abdominal migraine compared with those of migraine headache. *Arch Dis Child* 1995; 72(5):413-7.
6. Sondheimer J. Cyclic vomiting syndrome. In: Walker A, Goulet O, Kleinman, editors. *Pediatric Gastrointestinal Disease*. Hamilton, Ontario: BC Decker; 2004. p.204-205.
7. Li BU, Fleisher DR. Cyclic vomiting syndrome: features to be explained by a pathophysiologic model. *Dig Dis Sci* 1999; 44(8):13-8.
8. Pfau BT, Li BU, Murray RD, et al. Differentiating cyclic from chronic vomiting patterns in children: quantitative criteria and diagnostic implications. *Pediatrics* 1996; 97(3):364-8.
9. Forbes D, Withers G. Prophylactic therapy in cyclic vomiting syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 21(1):57-9.
10. Benson J, Zorn S, Book L. Sumatriptan (Imitrex) in the treatment of cyclic vomiting. *Ann Pharmacother* 1995; 29:997-8.
11. Andersen JM, Sugerman KS, Lockhart JR, et al. Effective prophylactic therapy for cyclic vomiting syndrome in children using amitriptyline or cyproheptadine. *Pediatrics* 1997; 100(6):977-81.
12. Li BU. Cyclic vomiting syndrome and abdominal migraine: periodic syndromes with gastrointestinal symptoms. *Int Semin Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 9(3):1-8.
13. Shika S. Cyclic Vomiting Syndrome. *eMedicine* 2002.
14. www.emedicine.com/ped/topic2910.htm#table
15. Tomomasa T, Kuroume T, Arai H, et al. Erythromycin induces migrating motor complex in human gastrointestinal tract. *Dig Dis Sci* 1986; 31:157-61.
16. Aanpreung P, Vajaradol C. Clinical use of erythromycin in children with gastrointestinal dysmotility. *J Med Assoc Thai*. 2001; 84(7):1021-6.
17. Vanderhoof JA, Young R, Kaufman SS, et al. Treatment of cyclic vomiting in childhood with erythromycin. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 17(4):387-91.
18. Tack J, Janssens J, Vantrappen G, et al. Effect of erythromycin on gastric motility in controls and in diabetic gastroparesis. *Gastroenterology* 1992; 103:72-9.
19. Sturm A, Holtmann G, Goebell H, et al. Prokinetics in patients with gastroparesis: a systematic analysis. *Digestion* 1999; 60:422-7.
20. Costalos C, Gounaris A, Varhalama E, et al. Erythromycin as a prokinetic agent in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34:23-5.
21. Vanderhoof JA, Young R, Kaufman SS, Ernst L. Treatment of cyclic vomiting in childhood with erythromycin. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 21(1):560-2.
22. Buazizi Abed A, Maherzi A. Efficacy of erythromycin in the treatment of cyclic vomiting syndrome in children. *Arch Pediatr* 2003; 10(1):62-3.

ERYTHROMYCIN IN THERAPY OF CYCLIC VOMITING SYNDROME

Momčilo PAVLOVIĆ¹, Nedeljko RADLOVIĆ², Zoran LEKOVIĆ², Karolina BERENJI³

¹Department of Paediatrics, General Hospital, Subotica; ²University Children's Hospital, Belgrade;

³Public Health Institute, Subotica

ABSTRACT

Cyclic vomiting syndrome is an insufficiently understood disorder which manifests itself in stereotypical episodes of vomiting with no detectable organic cause. Considering its unknown aetiology, drugs borrowed from various medication classes are applied in the therapy of this disorder, with variable success. Among other medicaments, erythromycin is also used in treatment of cyclic vomiting syndrome. This is a case study in which the application of erythromycin led to the prevention of attacks of cyclic vomiting syndrome. Our case report presents how periodical erythromycin therapy in two-week intervals at

expected attack periods in a girl led to disappearance of cyclic vomiting. Adverse effects of erythromycin did not show up.

Key words: cyclic vomiting syndrome; erythromycin

Momčilo PAVLOVIĆ
Dečje odeljenje
Opšta bolnica
Izvorska bb, 24000 Subotica
Tel.: 024 555 222, lokal 363
E-mail: carolina@tippnet.co.yu

СМРТ ТОКОМ ПОЛИЦИЈСКОГ САСЛУШАЊА – ПРИКАЗ СЛУЧАЈА

Татјана АТАНАСИЈЕВИЋ, Слободан НИКОЛИЋ, Весна ПОПОВИЋ

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

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Случајеви изненадне смрти осумњичених лица приведених у полицијску станицу у присуству полиције увек изазивају посебно интересовање јавности, те изискују посебан судскомедицински приступ. Оваквој смрти често претходи стање екстремне психофизичке активности окривљеног (тзв. ексцитациони делиријум), када може доћи и до самоповређивања. Покушај полиције да смири приведеног доводи до борбе. У току или непосредно после обуздавања приведенг, он често изненада губи свест и умире на лицу места. Наркотици, посебно психостимуланси, потенцирају штетна дејства оваквог стања и битно доприносе настанку смрти.

Приказ случаја Приказујемо случај изненадне смрти младића током саслушања у полицијској станици после фазе ексцитационог делиријума. Код њега су судскомедицинском обдукцијом установљени лакше повреде лица и удова и деривати амфетамина у органима. После потпуне анализе случаја (обдукција, хемијско-токсиколошки и микроскопски преглед, подаци о околностима случаја и др.), установљено је да је смрт приведенг била у вези с узимањем дроге – екстазија, а не последица полицијске тортуре.

Закључак Не постоје медицински параметри на основу којих би се могло установити да ли је и у којој мери нежељено дејство екстазија било потенцирано и самим околностима случаја. У раду су елаборирани и могући патофизиолошки механизми умирања у стању ексцитационог делиријума.

Кључне речи: MDMA; тровање; осумњичени; обдукција

УВОД

Са судскомедицинског становишта, изненадна и брза смрт приведенг, окривљеног или оптуженог лица у присуству полиције представља посебан ентитет. Из угла јавности, оваква смрт се скоро увек доводи у везу са полицијском тортуром.

У присуству полиције особа може да западне у стање тзв. ексцитационог делиријума (стање екстремне психофизичке агитираности). Након што је савладана и смирена, може изненада да изгуби свест и умре [1]. Тада се најчешће сумња да је смрт наступила због постуралне асфиксије (удушење због немогућности извођења дисајних покрета услед неприродног положаја тела особе – на пример, лежећи положај на стомаку или на леђима, везаних руку и ногу лисицама – у који су савладану особу довели полицајци) или да је смрт наступила због широког стезања врата особе руком савијеном у лакту (тзв. крагна) од стране полицајаца [2, 3]. И у једном и другом случају судскомедицинском обдукцијом могу се евентуално установити само општи танатолошки знаци асфиксије, а повреде су, ако уопште и постоје, минималне и теже се могу довести у директну узрочно-последичну везу с узроком смрти.

Ако се догоди смрт особе у присуству полиције, треба урадити потпуну судскомедицинску обдукцију, укључујући и хемијско-токсиколошки и микроскопски преглед органа. Сем тога, треба у потпуности бити упознат како с околностима под којима је особа умрла у присуству полиције, тако и са медицинским и хетероанамнестичким подацима о претходним обољењима и операцијама покојника, те његовим навикама (на пример, употреба алкохола и дрога). Анализом и синтезом свега наведеног у оваквим случајевима се може поставити коначна форензичка дијагноза узрока смрти.

Стање ексцитационог делиријума одликује се изненадним психомоторним немиром, психичком и физичком ексцитацијом и хиперактивношћу осумњиченог, тако да он постаје конфузан, ирационалног понашања и насилан, те га полицајци савлађују силом. Претходно узете психоактивне супстанце значајно потенцирају штетне последице оваквог стања и доприносе настанку смрти [1].

У овом раду приказујемо случај смрти младића у полицијској станици у току саслушања.

ПРИКАЗ СЛУЧАЈА

Током саслушања у службеној просторији полицијске станице, у присуству неколико полицајаца инспектора, изненада је умро младић стар 24 године. Он је заједно са групом особа био осумњичен за илегално поседовање и продају психоактивних супстанци, те су у касним вечерњим сатима приведени у станицу полиције. Сви су појединачно саслушани у одвојеним просторијама. Према каснијем сведочењу полицајаца, током саслушања није било никаквог физичког контакта између инспектора и приведенг младића. Око један и по час по привођењу, у току испитивања, младићу је позлило и изгубио је свест. Позвани су лекари службе хитне помоћи, који су само установили смрт младића. Од тренутка привођења до смртног исхода протекла су око два сата. Од тренутка хапшења, током превоза до полицијске станице и саслушања, до изненадног губитка свести младић је био веома насилан, изразито агитиран и узнемирен („шутирао”, „ударао”, „викао”, „претио” и сл.). Лекари су младића, обученог у мајицу и панталоне, затекли на леђима на поду просторије у којој је саслушаван. Лекар који је установио смрт и прегледао тело покојника на лицу места установио је „укупно пет огуљотина у пределу чела и носа, као и

повреде око зглобова у виду црвенила, нарочито око десне руке, највероватније од лисица”.

Пре наложене судскомедицинске обдукције, хете-роанамнестички су од родитеља и сестре добијени подаци о томе да је младић био физички потпуно здрав, да се активно бавио спортом – каратеом, да је био непушач, да није конзумирао алкохол, те да је био на ратишту. Судскомедицинска обдукција је показала да је реч о мушкарцу добро развијене остеомускуларне грађе, средње ухрањеном. Током обдукције примећена је посебна обдукциона техника прегледа вратних органа (препарисање свих органа и структура врата по слојевима), као и посебне технике препарисања и прегледа свих поткожних меких ткива, како задње стране трупа и свих удова (укључујући и табане и перинеум), тако и лица. Обдукцијом су установљене мање огуљотине у пределу истурених делова лица, и то у пределу десне чеоне кврге, по једна изнад сваке обрве и једна на гребену носа (огуљотине су биле величине од 0,8×0,8 *cm* до 1×2 *cm*), које нису биле праћене хематомима меког ткива поглавине и лица. Обдукцијом је установљен и мањи крвни подлив коже и поткожног масног ткива у међулопатичном пределу. Прегледом коже и поткожног меког ткива руку установљене су попречне пругасте огуљотине и крвни подливи (у испрекиданом низу) око ручних зглобова, тј. нагњечине коже настале услед везивања руку полицијским лисицама. Обе нагњечине коже ручних зглобова нису биле праћене нагњечинама поткожног меког ткива. На кожи десног скочног зглоба, с његове предње и спољашње стране, уочене су тракасте, попречне, међусобно паралелно постављене огуљотине, једна испод друге (величине 9×0,8 *cm* и 5×0,5 *cm*), које су могле да настану као отисак канапа којим је нога била везана. Обдукцијом су установљене и нагњечине предњих страна оба колена (по око 5×4 *cm*). Повреде коже скочног зглоба и колена нису биле праћене повредама поткожног меког ткива. Детаљним прегледом свих ткива, костију и органа, код покојника нису установљене друге повреде.

Обдукцијом и микроскопским прегледом органа установљена је многокрвност свих органа и ткива, едем мозга благог степена (тежина мозга била је 1350 грама), едем плућа великог степена са бројним крварењима у ткиву плућа (тежина плућа била је 1500 грама), субплеуралне суфузије, као и хипертрофија миокарда (тежина срца била је 400 грама), многа поља свежих крварења у мишићу срца, као и хиперконтрактилне пруге у миоцитима. Хемијско-токсиколошким прегледом у крви покојника није установљен алкохол, а из техничких разлога крв није анализирана на психоактивне супстанце. Методом мултиколоне течне хроматографије – REMEDⁱ HS, са ултраљубичастом спектрометријском анализом и течном хроматографијом са масено-спектрометријском идентификацијом (LS/MS), доказани су 3,4-метилен-диоксиметамфетамин (MDMA), 3,4-метилен-диокси-амфетамин (MDA), 4-хидрокси-3-метокси-метамфетамин (HMA, метаболит MDMA), 4-*n*-хидрокси-3-метилен-диоксиамфетамин (HMA, метаболит MDA), као и сам амфетамин, и то у ткиву јетре, бубрега и у садржају желуца. Установљене концентрације ових супстанци приказане су у табели 1.

ТАБЕЛА 1. Установљене концентрације екстазија и метаболита.
TABLE 1. Concentrations of ecstasy and its metabolites.

Супстанца Substance	Концентрација (µg/ml) Concentration (µg/ml)		
	Јетра Liver	Бубрег Kidney	Садржај желуца Gaster content
MDMA	0.204	0.470	0.282
MDA	0.011	0.096	0.016
HMA	-	0.435	-
HMA	0.106	0.106	-
Амфетамин Amphetamine	-	0.077	0.103

ДИСКУСИЈА

Смрт осумњиченог, окривљеног или приведеног лица која се догоди у присуству полиције може наступити током гоњења и хапшења, превоза до полицијске станице, током саслушања или боравка у затвору. Са судскомедицинског аспекта, све ове фазе представљају околности под којима се смрт догодила. Упознавање обдуцента с овим околностима неопходно је како би донео крајњу дијагнозу о узроку смрти дотичног лица.

Према подацима из литературе, под оваквима околностима најчешће су смрти током боравка у затвору (60-70%), затим гоњења и хапшења (око 20%), а најређе су оне које наступају приликом превоза од места хапшења до полицијске станице или затвора (2%) [4, 5]. Смрт затвореника је, према свом пореклу, најчешће природна [2-5]. Током хапшења и гоњења прогоњени најчешће умиру насилно, и то заједно, док су убиства и самоубиства знатно ређа [2, 4].

Под свим околностима смрти у присуству полиције може доћи до изненадне смрти осумњиченог којој је претходило стање екситационог делиријума [1]. У току оваквог психомоторног немира, када је осумњичени конфузан, хиперактиван, ирационалног понашања, насилан, пренадражен, често долази до самоповређивања, а покушај полицајаца да га обуздају неминовно доводи до борбе с њим. Још у току или непосредно после овог екситационог делиријума може доћи до изненадног застоја срца услед ослобађања великих количина катехоламина у циркулацију [1]. У механизму оваквог понашања (бес и страх) посебно место вероватно има и лимбички систем. У ширем контексту, екситациони делиријум могао би се посматрати као комбинација реакције напада (бес и борење) и реакције избегавања (страх и бекство), које су под контролом лимбичког система – хипоталамуса. С друге стране, у стању „прекомерне физичке активности” повећава се концентрација катехоламина у крви, која врхунац достиже неколико минута по престанку физичке активности. Истовремено, у крви долази до смањења концентрације калијума, и то чак до опасног, хипокалемијског нивоа. Велика концентрација катехоламина и мала концентрација калијума у периоду непосредно после престанка физичке активности могу изазвати фаталне аритмије срца (у англосаксонској литератури ово се посматра као ризик од застоја срца по престанку физичке активности: тзв. *post-exercise peril*) [1, 6]. Неки наркотици и дроге (кокаин, амфетамин) потенцирају ове негативне ефекте

на срце тако што доводе до ослобађања катехоламина из надбубрега, а истовремено ометају преузимање норадреналина на нервним завршецима, те на тај начин, двоструким механизмом, повећавају концентрацију катехоламина [1].

У приказаном случају су хемијско-токсиколошким прегледом узорака органа узетих приликом обдукције установљени различити деривати амфетамина и метамфетамина. Код хроничних уживалаца, ове супстанце могу развити симптоме параноидне психозе [1, 7]. У стресним ситуацијама, као што је, на пример, полицијско привођење, код ових особа може доћи до акутизације симптома с маничним нападима и ексцитационим делиријумом, нарочито ако је особа непосредно пред критични догађај узела ове стимулансе.

„Екстази” је жаргонски назив за 3,4-метилен-диокси-метамфетамин (*MDMA*). Екстази је дериват амфетамина и сврстава се у групу синтетских халуциногена. Има психостимулативно дејство, па га најчешће злоупотребљавају тинејџери и адолесценти на рејв-журкама. На тржишту је доступан у виду малих атрактивних таблета (у различитим бојама, с различитим угравираним знацима и симболима). Главни састојак таблета екстазија је *MDMA* у дози 50-150 mg, у смеси са другим познатим или мање познатим супстанцама (*MDA*, ефедрин и др.) [7, 8]. Код одраслих здравих особа, приликом оралне примене количине од 50 mg, 75 mg и 125 mg чистог *MDMA*, највише достигнуте концентрације у крви су 0,106 mg/ml, 0,131 mg/ml и 0,236 mg/ml. Екстази делује након 30-60 минута после узимања, а ефекти трају између два часа и шест часова. Супстанца се после оралне примене апсорбује из гастроинтестиналног тракта, метаболише у јетри, а скоро 65% хемијски непромењене супстанце излучује се урином [8]. Време полураспада *MDMA* је око 12 часова [1, 7]. Уколико постоји идиосинкразија (чешће на *MDMA* него на друге састојке таблете), и једна узета таблета екстазија може бити смртоносна [8]. У највећем броју случајева где је смрт била последица узимања екстазија концентрација *MDMA* у крви била је најчешће 0,5-10 mg/l. Описани су и случајеви где је узрок смрти био у вези с узимањем екстазија, када је концентрација *MDMA* у крви била и много мања – 0,1 mg/l. Ова концентрација *MDMA* у крви одговара тзв. рекреативној дози, после узимања једне таблете екстазија [9]. Неколико аутора истиче да се релативно велике концентрације екстазија у крви могу установити и као узгредни налаз код особа које су умрле из других разлога, а не услед узимања ове дроге [7].

MDMA изазива јачу стимулацију рецептора у мозгу, повећавајући ослобађање и инхибирајући поновну апсорпцију моноаминских неуротрансмитера у синапсама (допамин, серотонин и норадреналин). Ово код уживаоца изазива еуфорију и промене у понашању, а у већим дозама и агитираност, страх, напетост, халуцинације, конфузију, конвулзије и кому. Може изазвати и спонтану интрацеребрална крварења у предњим режњевима [8-10]. *MDMA* ослобађа велике количине катехоламина, те на тај начин делује симпатикомиметички, као и кардиотоксично. Код уживалаца екстазија врло често се развија тешки едем плућа [7]. Због еуфорије, код ових особа су могући и напади

хипонатријемije (екстензивна знојења), те рабдомиолиза и следствена акутна инсуфицијенција бубрега. Понекад се код уживалаца јављају напади хипертермије (вазоконстрикција у кожи због дејства катехоламина и прегрејавање или директно дејство амфетамина на хипоталамус) [7]. Обдукциони налаз после узимања екстазија је неспецифичан: понекад мања или већа интракранијална и ретинална крварења, нешто чешће едем плућа, хиперконтрактилне пруге у миоцитима и тубуларна некроза у бубрезима [11, 12]. Хиперконтрактилне пруге су знак дејства великих концентрација катехоламина на миокард [13], што је у приказаном случају микроскопским прегледом и установљено. Код хроничних уживалаца могу се уочити и интерстицијална фиброза у миокарду и атеросклероза коронарних артерија, која је израженија него што би се очекивало с обзиром на старост особе, а понекад и масна промена хепатоцита и знаци панкреатитиса [7]. Ове промене на органима нашег испитаника нису установљене.

У приказаном случају је анализом повреда установљених обдукцијом несумњиво утврђено да тако минималне повреде коже и поткожних меких ткива нису могле бити узрок смрти саслушаваног младића. Оне индиректно указују на то да је приведени младић пре смрти могао бити у стању ексцитационог делиријума: на пример, да је покушао да извуче руке из лишица, што је изазвало повреде око зглобова ручја; повреде истурених делова лица услед пада и удара главом о чврсту подлогу; повреде око скочног зглоба јер је био привезан за столицу да би га смирили и др. Поред овога, токсиколошким прегледом (ткиво јетре, бубрега и желудачног садржаја) су установљени *MDMA*, *MDA* и амфетамин. Због техничких разлога није урађена анализа крви на присуство ових супстанци. Узимајући у обзир концентрацију *MDMA* установљену у бубрезима, могуће је прерачунати да је ова концентрација одговарала петострукој просечној дози екстазија у таблетама, односно да је приведени младић те вечери узео пет таблета екстазија. Ова доза довољна је да изазове нежељене токсичне ефекте на миокард. Стање ексцитационог делиријума које је претходило смрти могло је да буде и последица акутног дејства психостимуланта, али и манични напад инициран стресном ситуацијом – привођењем, а као погоршање параноидне психозе настале услед хроничне злоупотребе екстазија. У сваком случају, ексцитациони делиријум код испитаног младића може се сматрати и нежељеним дејством и ефектом ове дроге. Са патофорензичке тачке гледишта, не може се рећи да ли су и у којој мери нежељена дејства екстазија потенцирана самим околностима случаја (полицијско привођење, везивање, насилно смиривање и сл.). Неки аутори предлажу да се у оваквим случајевима у потврди о смрти као узрок наведе ексцитациони делиријум, а да је смрт и у вези с узетом дрогом. После потпуног сагледавања случаја (обдукција, хемијско-токсиколошки и микроскопски преглед, подаци о околностима случаја итд.), наш закључак је био да је смрт младића била у вези с узимањем дроге – екстазија.

Сваки смртни случај у присуству полиције и других органа власти изазива у јавности негативне реакције и спекулације. Зато сваки од њих треба с форен-

зичког становишта обрадити што потпуније (обдукција са свим посебним техникама и захватима, хемијско-токсиколошки и микроскопски преглед органа, потпуно упознавање с околностима догађаја и др.). Тек анализом и синтезом свих добијених резултата треба дати коначни резултат о узроку смрти у сваком конкретном случају.

ЛИТЕРАТУРА

1. DiMaio V, DiMaio D. Forensic Patology. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press; 2001.
2. Reay DT, Flinger CL, Stiwell AD, et al. Positional asphyxia during law enforcement transport. *Am J Forensic Med Pathol* 1992; 13:90-7.
3. O'Halloran RL, Frank JG. Asphyxial death during prone restraint revisited: a report of 21 cases. *Am J Forensic Med Pathol* 2000; 21:39-52.
4. Kohler AS, Wiess H, Songer JS, et al. Deaths among criminal suspects, law enforcement officers, civilians, and prison inmates. *Am J Forensic Med Pathol* 2004; 24:334-8.
5. Copeland AR. Death resulting from police pursuit. *Am J Forensic Med Pathol* 1988; 9:228-332.
6. Dimsdale JE, Hartley LH, Guiney T, et al. Post exercise peril: plasma catecholamine and exercise. *JAMA* 1984; 251(5):630-2.
7. Karch MB. Pathology of Drug Abuse. 3rd ed. Boca Raton: CRC Press; 2001.
8. Karlovšek MZ, Alibegović A, Blažić J. Our experiences with fatal ecstasy abuse (two case reports). *J Forensic Sci* 147 S; 2005:S77-S80.
9. Kalant H. The pharmacology and toxicology of "ecstasy" (MDMA) and related drugs. *CMAJ* 2001; 165(7):917-28.
10. Drummer O. Postmortem toxicology of drugs of abuse. *J Forensic Sci* 2004; 142:101-13.
11. Welte T, Bohnert M, Pollak S. Prevalence of rhabdomyolysis in drug deaths. *J Forensic Sci* 2004; 139:21-5.
12. Milroy CM, Clarck JC, Forrest ARW. Pathology of deaths associated with "ecstasy" and "eve" misuse. *J Clin Pathol* 1996; 49:149-53.
13. Baroldi G, Mittleman RE, Parolini M, Silver MD, Fineschi V. Myocardial contraction bands: definition, quantification and significance in forensic pathology. *Int J Legal Med* 2001; 115:142-51.

DEATH DURING POLICE INTERROGATION – CASE REPORT

Tatjana ATANASIJEVIĆ, Slobodan NIKOLIĆ, Vesna POPOVIĆ

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

Introduction Cases of sudden and unexpected deaths of criminal suspects in presence of police always have special forensic medical approach. Often, such deaths are preceded by a state of extreme psychophysical activity (excited delirium) of suspects, when they may injure themselves. Police attempts to prevent that can inevitably lead to struggle. Immediately after the struggle ends (but also during a struggle), they abruptly become unresponsive, and develop cardiopulmonary arrest and death. Presence of drugs significantly intensifies the harmful effect of such state and leads to death.

Case outline We present a case of death of a young man brought into custody during police interrogation. Autopsy showed injuries and presence of MDMA, with suspicion that death was preceded by the state of excited delirium. After thorough analysis of the case (complete autopsy, toxicological screening, microscopic survey of all organs, circumstances

of death etc.), our conclusion is that death was related to drug consumption – ecstasy. Concentration of ecstasy found in kidneys is the minimum concentration possible that could lead to heart malfunction and death.

Conclusion Our opinion is that there are no medical data by which we could determine if, and in what dosage, undesirable effects of ecstasy were enhanced by the circumstances of the case.

Keywords: MDMA; intoxication; criminal suspects; autopsy

Tatjana ATANASIJEVIĆ
Institut za sudsku medicinu
Deligradska 31a, 11000 Beograd
Tel.: 011 2682 522
E-mail: bobanvladislav@yahoo.com

TREATMENT POSIBILITIES IN ECTROMELIA

Dan NEMEŞ, Dan POENARU, Oana BERETEU, Roxana ONOFREI,
Elena AMARICAI, Alina TOTOREAN

¹"Victor Babeş" University of Medicine and Pharmacology, Timisoara, Romania;

²City University and Emergency Hospital-Rehabilitation and Rheumatology Department, Timisoara, Romania; ³Timis County University and Emergency Hospital-II Orthopaedic and Traumatology Department, Timisoara, Romania; ⁴Timis County University and Emergency Hospital-II Orthopaedic and Traumatology Department, Rehabilitation Department, Timisoara, Romania

SUMMARY

Introduction Ectromelia is a congenital abnormality characterised by limb growth disturbances (aplasia or hypoplasia) during the period from 4th to 8th gestation week.

Case outline We present a case of hemimezomelic longitudinal ectromelia of the right upper limb associated with other skeletal abnormalities, surgically treated. An important role in the management of this case is attributed to the complex rehabilitation programme done before and after each surgical intervention.

Conclusion The aim of the complex therapy is to diminish the permanent invalidity of these patients.

Key words: ectromelia; surgical treatment; functional rehabilitation

INTRODUCTION

Ectromelia is defined as a congenital development anomaly characterised by limb growth disturbances (aplasia or hypoplasia) or by limb amputations due to amniotic liquid insufficiency [1]. This report describes a case of ectromelia and tries to analyse the efficiency of a complex treatment.

CASE REPORT

A 19-year old white female from the rural environment was referred to the Orthopaedic and Traumatology Clinic II of the Emergency County Hospital Timisoara for right knee stiffness and a congenital plurimalformative syndrome. The patient is the first child of a young female who developed multiple respiratory virosis in the first

months of pregnancy. At the age of two, the patient was admitted to the Children's Clinic with bronchopneumonia, anaemia, nutritional dystrophy and plurimalformative syndrome, treated for a long period with intramuscular antibiotics.

Examination showed growth retardation (height – 125 centimetres, weight – 32 kilogrammes); macrotia, low set ears; triangular face (Figure 1); short right deviated cervical spine; an antero-lateral deformation of the thoracic cage; shortening of the right forearm with muscular atrophy and an external deviation of this anatomical segment (Figure 2). There also could be seen a radial deviated right hand, tetradactyly due to right thumb agenesis, clinodactyly of the second, third and fourth finger of the right hand (Figure 3) and left hypoplastic thumb (Figure 4). Examination also showed advanced left quadriceps hypotrophy (Figure 5).



FIGURE 1. Facial aspects of the patient.
СЛИКА 1. Израз лица болесника.

FIGURE 2. Shortening of the right forearm, muscular atrophy, external deviation.

СЛИКА 2. Скраћење десне подлактице, атрофија мишића, девијација уполје.

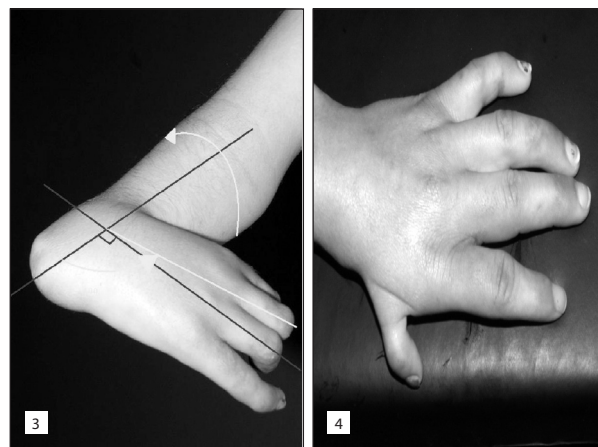


FIGURE 3. Tetradactyly due to right thumb agenesis; clinodactyly of the second, third and fourth finger of the right hand.

СЛИКА 3. Тетрадактилија услед недостатка палца десне руке; клинодактилија другог, трећег и четвртог прста.

FIGURE 4. Left hypoplastic thumb.

СЛИКА 4. Хипоплазија палца леве руке.

Radiology of the right forearm and right hand revealed the absence of the radius, the first metacarpal and the thumb and the right club hand (Figure 6). X-ray of the left hand revealed agenesis of the first metacarpal and thumb hypoplasia (Figure 7).

On the spine and thoracic X-ray, there could be seen thoraco-lumbar right-convex scoliosis (Figure 8a, 8b).

Laboratory investigations and abdominal ultrasonography were normal.

According to the anamnestic, clinical and radiological data, the following diagnoses were established:

1. Hemimezomelic longitudinal ectromelia of the right upper limb.
2. Right radial club hand. Right tetradactyly with clinodactyly of the second, third and fourth fingers. Left thumb hypoplasia.
3. Iatrogenic post-injection right knee stiffness.
4. Thoracolumbar right-convex decompensated scoliosis with secondary deformation of the thoracic cage.
5. Growth and mental retardation.



FIGURE 5. Left quadriceps hypotrophy.

СЛИКА 5. Хипотрофија левог квадрицепса.

FIGURE 6. Absence of the radius, the first metacarpal and the thumb and the right club hand.

СЛИКА 6. Изостанак радијуса, прве метакарпалне кости и палца десне руке са типичним деформитетом шаке.

FIGURE 7. Agenesis of the first metacarpal and thumb hypoplasia (left hand).

СЛИКА 7. Агенизија прве метакарпалне кости и хипоплазија палца леве руке.

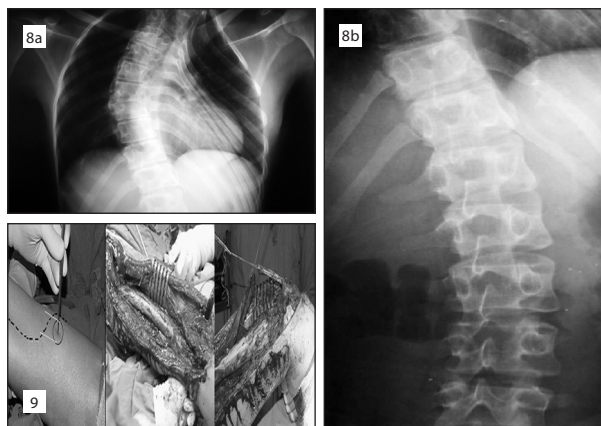


FIGURE 8a-b. Thoraco-lumbar right-convex scoliosis.

СЛИКА 8a-b. Тораколумбална декстроконвексна сколиоза.

FIGURE 9. Judet technique (intraoperative pictures).

СЛИКА 9. Жидеова техника (интраоперациони налаз).

The surgeons took several surgical steps in consideration. Because orthostatism and walking were considered indispensable for self-care, the first surgical intervention consisted of Judet method for knee mobilisation (Figure 9) [1].

A 90° right knee flexion was established after this first surgical step (Figure 10).

The rehabilitation programme was started in the first post-surgical days and consisted of hygienic orthopaedic measures for the right lower limb, electrical stimulation (Figure 11a-d), massage, kinetotherapy and occupational therapy [2, 3]. The main aim of this complex programme was to re-educate static and gait and to strengthen the hypotrophic muscles.

In the first postoperative week, the patient performed isometric exercises for quadriceps strengthening and also passive and active assisted range of motion of the right lower limb (Figure 12a-c) [2, 3].

Using a helping frame, the patient was sustaining her own weight partially on her arms and orthostatism was achieved, leaning on the healthy limb.

The rehabilitation programme was continued in kinetotherapy room. At this moment, the aim was to correct body posture, especially for scoliosis by performing adapted exercises [3] and to regain movement coordination and a correct way of walking, using Frenkel exercises [4] (Figure 13a-b), walking with a helping device (Figure 14), walking using visual control for pos-



FIGURE 10. 90° right knee flexion established after the first surgical step.

СЛИКА 10. После прве етапе хируршког лечења у колену је постигнута флексија од 90 степени.

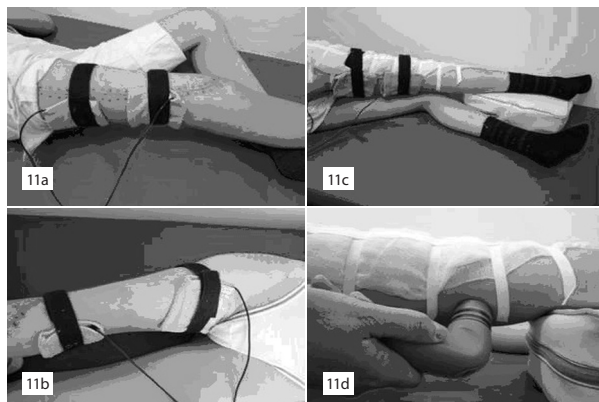


FIGURE 11a-d. Electrotherapy.

СЛИКА 11a-d. Електротерапија.



FIGURE 12a-c. Isometric exercises for quadriceps strengthening; passive and active assisted range of motion of right lower limb.
СЛИКА 12a-ц. Изометричке вежбе за јачање квадрицепса; пасивно и активно потпомогнуто добијен обим покрета у колену.

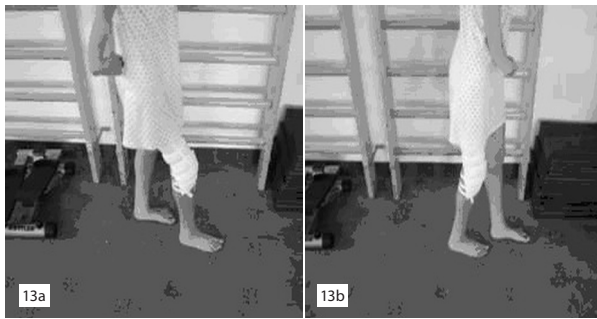


FIGURE 13a-b. Frenkel exercises.
СЛИКА 13a-б. Френкелове вежбе.

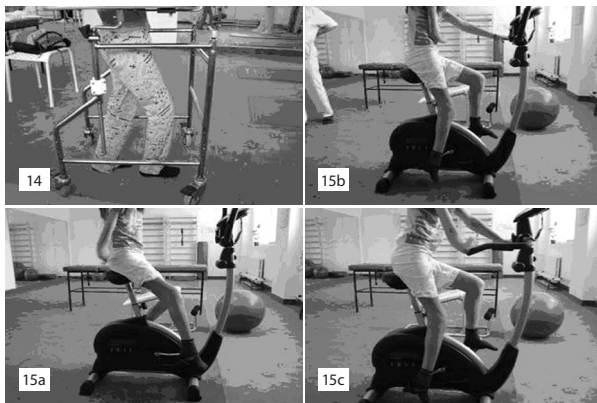


FIGURE 14. Walking with a helping device.
СЛИКА 14. Ходање са помагалом.

FIGURE 15a-b. Ergo cycle.
СЛИКА 15a-б. Ерго-бицикл.



FIGURE 16a-b. Results after first surgical step and rehabilitation programme.
СЛИКА 16a-б. Резултати после прве фазе хируршког лечења и рехабилитације.

ture and walking education, climbing stairs with additional support and ergo cycle (Figure 15a-c) [3].

The preoperative rehabilitation programme was also performed as the second surgical step. The surgeons used the Sulamaa technique for radius total aplasia [5]. The preoperative rehabilitation programme consisted of analgesic electrotherapy, massage and kinetotherapy [2, 3].

After the first surgical step and the complex rehabilitation programme, improvement of the right knee stiffness, orthostatism (Figure 16a-b) and walking without helping devices were achieved. Activities of daily living using both hands were also possible.

DISCUSSION

Ectromelia is defined as a congenital development anomaly characterised by limb growth disturbances (aplasia or hypoplasia) or by limb amputations due to amniotic liquid insufficiency [6]. The failure of normal limb development from 4th and to 8th gestation week is due to teratogenic, mechanical or vascular factors or genetic mutations and chromosomal aberrations may be involved [6, 7]. The most frequent teratogenic factors are thalidomide [2-5], misoprostol (prostaglandin E1 analogue), alcohol consumption, chemotherapy and vasoconstrictor therapy in the first gestation period [6, 7].

Prenatal diagnosis procedure chorionic villus sampling before 10 weeks gestation, rupture of the amnion, strands of the collapsed amnion and adhesions are some of the most frequent mechanical factors associated with ectromelia [6, 7]. Although considered to be a sporadic anomaly, there are some cases of genetically based ectromelia, due to recessive (Roberts syndrome, autosomal recessive tetra-amelia, X-linked tetra-amelia) or dominant mutations (Holt-Oram syndrome), or to chromosomal aberrations such as trisomy 8 or deletion of region 7q22 found on the long arm of chromosome 7 [6, 7].

According to the type and grade of limb involvement, ectromelia can be classified in transverse forms such as total ectromelia, phocomelia and hemimelia, and in longitudinal forms. A more severe degree is total ectromelia, also called amelia, characterised by the absence of one or more limbs, rarely unilateral [6, 7]. Phocomelia is a proximal type of ectromelia, in which the limbs are directly attached onto the body, due to the absence of belts or of the middle segments of the limbs. Usually it is a bilateral, symmetric malformation [6, 7]. Hemimelia can be either a transverse or longitudinal anomaly, characterised by total or partial absence of the acromelic segment [6, 7].

In the longitudinal forms, hypoplasia, total or partial aplasia of one of the middle bones (radius/ ulna, tibia/ fibula) can be seen. There are two main types of longitudinal defects – a preaxial type or an internal type in which the radius can be involved, the first metacarpal and the thumb, or the tibia can be involved, the first metatarsal and the hallux; and a postaxial type or external type in which the ulna can be involved, the fifth metacarpal and the fifth finger, or the fibula, the fifth metatarsal and the fifth toe [6, 8].

The limb defects seen in ectromelia can be an isolated anomaly, or they can be associated with other congenital anomalies such as cleft lip and/or palate, facial anomalies, body wall defects, malformed head, anomalies of the neural tube and other organs. Kyphoscoliosis, rib fusions, growth deficiencies, mental retardation can also be seen [8].

Prenatal diagnosis can be assessed using ultrasonography [9]. Coexisting anomalies are more frequent in association with lower limb defects [8]. A complete maternal anamnesis is necessary for possible maternal exposure to teratogenic factors, for the evaluation of maternal health status during pregnancy and for identification of family genetic anomalies [8]. The limb defect is rapidly seen in the new-born, but some radiological investigations may be necessary to identify the exact type of anomaly [10].

Prognosis in these cases depends on the precocity of diagnosis and therapy, and also on the presence of other associated anomalies [10].

The most important preventive measure is to avoid teratogenic factors throughout pregnancy. The therapeutic decision is made based on gestational age at the time of diagnosis and on the gravity of the malformation. In severe cases, such as amelia or ectromelia combined with multiple other defects, pregnancy termination is the first treatment option. This can be accomplished either by intra-amniotic injection of prostaglandin F₂ or by caesarean section [10].

The goal of treatment in children with ectromelia is to achieve and maintain a functional and cosmetic status,

and to improve the quality of life of these patients. The rehabilitation programme must be started in the neonatal period. The corrective surgical treatment is recommended to be done in the first 6-18 months of life. In some cases, a prosthetic treatment may be useful. Occupational therapy is an important component of the rehabilitation programme [10].

The main objective of the treatment is to reduce the permanent invalidity of these patients to the minimum. An important role in the management of this case is attributed to the complex rehabilitation programme done before and after each surgical intervention [10]

REFERENCES

1. Judet R. Mobilization of the stiff knee. *J Bone Joint Surg Br* 1959; 41:856-62.
2. Nemeş DIA, Moldovan C, Drăgoi M, Trăscău T, Gheorghe I. Ghid de electroterapie şi fototerapie. Timişoara: Editura Orizonturi Universitare; 2000. p.23-30, 84-85.
3. Sbenghe T. Kinetoterapia profilactică, terapeutică şi de recuperare. Bucureşti: Editura Medicală; 1999.
4. Frenkel K. Tabetic ataxia. London: Williams Heinemann Med. Books Ltd; 1896 (trans.)
5. Solonen KA, Sulamaa M. Nievergelt syndrome and its treatment. *Ann Chir Gynaecol Fenn* 1958; 47:142.
6. Henkel L, Willert HG. Dysmelia. A classification and a pattern of malformation in a group of congenital defects of the limbs. *J Bone Joint Surg* 1969; 51B(3):399-414.
7. McGuirk CK, Westgate MN, Holmes LB. Limb deficiencies in newborn infants. *Pediatrics* 2001; 108(4):64-70.
8. Froster-Iskenius UG, Baird PA. Amelia: Incidence and associated defects in a large population. *Teratology* 1990; 41:23-31.
9. Cullen MT, Green J, Whetham J, et al. Transvaginal ultrasonographic detection of congenital anomalies in the first trimester. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:466.
10. Watson S. The principles of management of congenital anomalies of the upper limb. *Arch Dis Child* 2000; 83:10-7.

Ioan Dan Aurelian NEMES
 Ulpia Traiana Street No 105, 300771 Timisoara
 Romania
 Phone: 0040 744 576664
 E-mail: nemes.dan@gmail.com

МОГУЋНОСТИ СЛОЖЕНОГ ЛЕЧЕЊА ЕКТРОМЕЛИЈЕ

Dan Ioan Aurelian NEMES^{1,3}, Dan V. POENARU^{2,4}, Oana BERETEU^{1,3},
 Roxana Ramona ONOFREI^{1,3}, Elena Constanta AMARICA^{1,4}, Alina TOTOREAN^{1,4}

¹Универзитет за медицину и фармацију „Виктор Бабеш“, Темишвар, Румунија; ²Одсек рехабилитације и реуматологије, Клиничка окружна ургентна болница, Темишвар, Румунија; ³Друга клиника за ортопедију и трауматологију, Клиничка окружна ургентна болница, Темишвар, Румунија; ⁴Одељење рехабилитације, Друга клиника за ортопедију и трауматологију, Клиничка окружна ургентна болница, Темишвар, Румунија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Ектромелија је конгенитални недостатак једног или више екстремитета или њихових делова, а одликује се заустављањем развоја удова (аплазија или хипоплазија) између четврте и осме недеље унутарматеричног живота.

Приказ болесника Приказана је болесница са хемимезомеличном уздужном спољном ектромелијом десног горњег уда, грудног коша и другим аномалијама костију, која је хируршки лечена. Функционална физикална терапија игра веома важну улогу у одржавању и побољшању покретљивости зглобова. Врши се пре операције и рано после ње.

Закључак Циљ сложеног лечења је смањење сталног инвалидитета ових особа.

Кључне речи: ектромелија; рано хируршко лечење; функционална физикална терапија

УВОД

Ектромелија, конгенитални недостатак једног или више екстремитета или њихових делова, одликује се заустављањем развоја удова или ампутацијама које су изазване амнионским израслинама услед недовољне количине плодове воде [1]. У раду је описана анализа ефикасности сложеног лечења болеснице с ектромелијом.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Болесница узраста од 19 година, кавкаске расе, из руралне средине, јавља се на Другу клинику за ортопедију и трауматологију Клиничке окружне ургентне болнице у Тимишвару због укочености зглоба десног колена и плуриформалформативног конгениталног синдрома. Прво је дете жене која је у првом тромесечју трудноће имала неколико виروزа. Када је имала две године, смештена је на Дечје одељење због мешовите бронхопнеумоније, која је дуго лечена инјекцијама антибиотика, што се сматра почетном тачком укочености колена. Дијагностиковани су и: прелом на нивоу доњег десног уда, који је лечен ортопедском имобилизацијом гипсаним завојем, са побољшањем после лечења, затим анемија, дистрофија и плуриформалформативни синдром.

Током клиничког испитивања утврђени су: ретардација раста и тежине (висина 125 cm, тежина 32 kg), велике ниже постављене уши, троугласти фацијес (Слика 1), краћи цервиксни стуб нагнут удесно, као и предња спољна деформација грудног коша. Примећено је скраћење десне подлактице са општом атрофијом овог анатомског сегмента и спољна девијација у односу на уздужну осу руке (Слика 2). На десној руци уочене су: радијална девијација, тетрадактилија са агенезијом палца и клинодактилија другог, трећег и четвртог прста (Слика 3). На левој руци забележена је хипоплазија палца (Слика 4). На нивоу доњег десног уда утврђени су хипотрофија квадрицепса и укоченост на нивоу десног колена у екстензији (Слика 5).

Рендгенски снимак десне руке показао је потпуни изостанак радијалног лука (палац, прва метакарпална кост, трапез, скафоид и радијус) и радијалну криву руку (Слика 6). Радиограм леве руке је указао на агенезију прве метакарпалне кости, трапеза и скафоида и хипоплазију палца (Слика 7). Радиографско испитивање грудног коша и кичме (Слика 8a, b) је указало на декстроконвексну груднослабинску сколиозу. Биохемијски и хематолошки налази су били у границама нормалних вредности; ни ултразвучни налаз абдомена није показао патолошке промене. На основу анамнестичких, клиничких и параклиничких података постављене су следеће дијагнозе:

1. Хемимезомелијска уздужна спољна ектромелија десног грудног уда;
2. Десна рука крива радијално. Тетрадактилија са клинодактилијом другог, трећег и четвртог прста. Хипоплазија левог палца;
3. Јатрогена постинјекцијска укоченост десног колена;
4. Декстроконвексна декомпензована груднослабинска сколиоза са споредном деформацијом грудног коша;
5. Ментална и ретардација раста и тежине.

После постављања дијагноза, одређене су етапе хируршког лечења. Као прво, извршена је мобилизација десног колена Јудетовим (*Judet*) [1] поступком (Слика 9) јер се сма-

трало да стајање и ходање представљају приоритет. После операције добијена је флексија десног колена од 90° (Слика 10). Убрзо после операције примењени су третман лековима и сложени програм физикалне терапије, који се састојао од електротерапије, масаже, кинезитерапије, хидрокинезитерапије и радне терапије.

Програм електротерапије (Слика 11a-d) се састојао у примени струје ниске фреквенције (правоугаони ток) и средње фреквенције (Кроцови токови) на нивоу хипотрофичних група мишића бутине – *quadriceps femoris*, *triceps surae*, са моторички стимулативном улогом. Коришћен је пулзатилни ултразвук због своје аналгетичке улоге и способности опуштања мишића. Примењена је ручна, влажна масажа за опуштање мишића, као и васкуларна масажа уда и делова уда, који су претходили општој масажи [2, 3]. Следио је сложени програм кинезитерапије, чији је циљ опоравак статике и ходања, евентуално с ортопедским помоћним средствима, као и тонификација мишића савијача и опружача помоћу изометријских контракција и активних покрета са напредним отпором. Са физикалном терапијом се почело прве недеље после операције у болничкој соби. Болесница је изводила изометријске контракције мишића *quadriceps femoris* и пасивно-активне покрете флексије потколенице (Слика 12a-c) [2, 3]. Користећи високу ходалицу, болесница је вежбала устајање на ноге помоћу доњег здравог уда, придржавајући тежину тела помоћу горњих удова. Лечење је настављено у сали за кинезитерапију, где је болесница вежбањем покушала да исправи положај тела, задобије координацију покрета и поновно успостави ходање. Радила је Френкелове (*Frenkel*) [4] вежбе (Слика 13a-b) и ходала помоћу ходалице, са благим придржавањем на оперисаном уду (Слика 14). У наставку лечења ходање је обављано ван сале, на ходнику, уз визуелну контролу поправљања положаја тела и корачања. Постепено је вежбала ходање уз степеннице помоћу штака за придржавање (Слика 15a-c) [3].

Истовремено је вршена припрема друге етапе хируршког лечења Суламовом (*Sulamaa*) [5] техником за тоталну аплазију радијуса, која се састоји у транспозицији улне. Преоперациона припрема за другу етапу састојала се у примени електротерапије и пулзатилног ултразвука с анталгичном улогом, масаже и кинезитерапије [2, 3]. Други део физикалне терапије представљало је коришћење читавог тела за дневне активности, што претпоставља и коришћење оба горња уда.

После прве етапе хируршког лечења и примењеног сложеног програма функционалне физикалне терапије, код болеснице је дошло до сузбијања укочености десног колена, до побољшања стајања (Слика 16a-b) и ходања без ослонаца, као и враћања основним свакодневним активностима, укључујући и коришћење горњих удова заједно.

ДИСКУСИЈА

Ектромелија је конгенитална аномалија недостатка једног или више екстремитета или њихових делова, а одликује се заустављањем развоја удова или ампутацијама услед амнионских израслина због недовољне количине плодове воде [6]. Заустављање у различитим стадијумима развоја удова у првим недељама (4-8 недеља) унутарматеричног живота резултат је деловања различитих фактора (тератогених, механичких, васкуларних) или генетских

мутација и хромозомских аберација, који доводе до аплазије, односно хипоплазије удова у потпуности или понеких костних сегмената [6, 7]. Најчешћи тератогени фактори су: талидомид, мизопроустол (аналог *E1* простагландина) [2] и алкохол конзумиран у првом тромесечју трудноће, цитостатици и вазоконстриктори [6, 7]. Биопсија хорионских ресица у првих десет недеља трудноће и кидане амниона представљају механичке разлоге због којих може доћи до ектромелије [6, 7]. У генетске поремећаје који могу довести до ектромелије убрајају се: рецесивне мутације гена (Робертсов синдром, рецесивна аутозомна тетраамелија, тетраамелија везана за *X* хромозом), доминантне мутације гена (Холт-Орамов синдром), хромозомске аберације, као што су тризомија 8 и изостанак сегмента *7q22* са дугог дела хромозома 7 [6, 7].

Постоји неколико врста ектромелије, у зависности од степена и типа оштећења уда. У групу с попречним оштећењима убрајају се: тотална ектромелија, фокомелија и хемимелија. Најтежи облик представља тотална ектромелија или амелија, коју одликује изостанак једног или неколико удова [6, 7], а која је ретко једнострана. Повезана је са хипоплазијом скапуларног обруча, односно са деформацијом карлице [6, 7]. Преваленција амелије је 0,04-0,15 на 10.000 порођаја. Фокомелија представља облик ектромелије који обележава изостанак ризомелијског, односно средњег сегмента. Рука, односно нога могу бити нормално или ненормално развијене [6, 7]. Малформација је углавном обострана и симетрична. Хемимелија се одликује потпуним или делимичним изостанком акромелијског сегмента, а може бити попречна или уздужна аномалија [6, 7]. У уздужне облике ектромелије сврставају се потпуна или делимична аплазија и хипоплазија средње кости једног од удова – радијус или улна, тибија или фибула [1, 7, 8]. У зависности од оштећеног сегмента, уздужне аномалије могу бити спољне – са поремећајем улнарног лука, односно лука фибуле, и унутрашње – са поремећајем радијалног лука, односно лука тибије [6, 8]. Аномалије удова које се јављају у ектромелији могу бити изоловане или праћене другим аномалијама и малформацијама – *palatoschisis*, малформације ребра, малформације лобање, аномалије неуронске цеви, бубрега или дијафрагме, кифосколиоза и фузија ребара [8].

Пренатална дијагноза ектромелије је могућа, а стандардни метод је преглед ултразвуком, где се може уочити недостатак или недовољна развијеност делова удова [9]. Ако се таква аномалија примети, треба проценити чи-

таву анатомију фетуса [8]. За постављање дијагнозе корисна је и детаљна анамнеза у вези с изложеношћу мајке разним тератогеним факторима, нарочито у првом тромесечју трудноће, али и у вези са здравственим стањем мајке и генетским поремећајима у породици [8]. После порођаја недостатак удова се може приметити једноставним прегледом новорођенчета, али су радиолошки, хируршки и обдукциони налази неопходни за утврђивање тачног типа аномалије [10].

Разни облици ектромелије се морају разликовати од других поремећаја у којима се такође дијагностикује скраћење удова али са постојањем свих костних сегмената, као и од ахондроплазије и *osteogenesis imperfecta* [8]. Ектромелија се може јавити у оквиру других сложених плуриформативних поремећаја, као што су: Фанконијева (*Fanconi*) апластична конгенитална анемија, тромбоцитопенија с обостраним изостанком радијуса и поремећаји са генетским преносом (Холт-Орамов синдром, Робертсов синдром, аутозомно рецесивна или тетраамелија везана за *X* хромозом).

Прогноза овог конгениталног поремећаја зависи од раног постављања дијагнозе и почетка лечења, као и од повезаности са другим аномалијама и конгениталним малформацијама [10]. У превенцији малформација сматра се да је од изузетне важности избегавање излагања тератогеним факторима у трудноћи. Терапијско понашање зависи од одмаклости трудноће у тренутку постављања дијагнозе и тежине аномалије. Ако су у питању тешке аномалије, прекид трудноће је терапијски избор број један [10].

Када је реч о деци с акромелијом, циљ лечења је смањење сталног инвалидитета и добијање и одржавање функционалности удова, како би се побољшао квалитет живота. Функционална физикална терапија врши се још у неонаталном периоду, не представља инвазиван третман и може се обављати заједно са лечењем повезаних поремећаја. Корективне хируршке интервенције могу се обавити већ у првим месецима по рођењу, међутим, препоручује се да то буде после 6-18 месеци. За теже облике ектромелије потребно је неколико етапа хируршког лечења. Физикалну терапију требало би почети убрзо после операције. Радна терапија такође је укључена у сложу лечења [10].

Крајњи циљ лечења болесника с ектромелијом је смањење сталног инвалидитета. Физикална терапија игра важну улогу у одржавању и побољшању покретљивости зглобова, а врши се пре операције и убрзо по окончању хируршког лечења [10].

* Рукопис је достављен Уредништву 26. 1. 2007. године.

ОРАЛНА АНТИКОАГУЛАНТНА ТЕРАПИЈА: КЛИНИЧКИ АСПЕКТИ

Драгомир МАРИСАВЉЕВИЋ

Клиничко-болнички центар „Бежанијска коса”, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Орални антикоагулантни лекови су ефикасна средства у превенцији и лечењу тромбоемболијских компликација, али успостављање терапијског еквилибријума адекватног да спречи тромбозу а не изазове крварење и даље је проблем за клиничаре. Боље познавање фактора који утичу на њихову фармакокинетику и фармакодинамику, савремених ставова у погледу почетка лечења, контроле терапије и збрињавања болесника који крваре у току примене ових лекова или које треба припремити за хируршку интервенцију може значајно поправити ефикасност лечења оралним антикоагулантним лековима.

Кључне речи: антикоагулантна терапија; орални антикоагуланси; принципи лечења; преглед литературе

УВОД

Тромбоза се дефинише као стварање и ширење коагулума у циркулацији. Настаје услед патолошке интеракције чинилаца хемостазног система у циркулишућој крви, активације тромбоцита на повређеном ендотелу крвних судова или поремећаја, односно недовољне активности инхибитора коагулације крви или активатора фибринолизе [1]. Орални антикоагулантни лекови (ОАЛ) су ефикасна средства у превенцији и лечењу тромбоемболијских компликација. Међутим, и поред стандардизације и напретка у примени, орална антикоагулантна терапија је и даље проблем за клиничаре, јер су у питању лекови мале терапијске ширине који ступају у разне интеракције са храном и другим лековима, што може битно да утиче на појачан или ослабљен терапијски ефекат.

КЛИНИЧКА ФАРМАКОЛОГИЈА ОРАЛНИХ АНТИКОАГУЛАНТНИХ ЛЕКОВА

ОАЛ су деривати 4-хидроксикумарина, који доводе до антикоагулантног ефекта реметећи цикличну интерконверзију витамина К и његових 2,3-епоксида. Коагулациони фактори II, VII, IX и X за своју биолошку активност захтевају γ-карбоксилацију коју врши витамин К, и зато се називају факторима коагулације „зависним” од витамина К. Инхибицијом конверзионог циклуса витамином К ОАЛ изазивају у јетри производњу делимично декарбоксилираних протеина са смањеном коагулантном активношћу (PIVKA), а истим механизмом делују и на антикоагулантне протеине С и S [2]. Разлике у фармакокинетичким параметрима ОАЛ приказане су у табели 1.

Однос између дозе ОАЛ и одговора на терапију је под утицајем познатих и непознатих генетских и фактора спољашње средине (лекови, начин исхране, различите болести) [2]. Варијабилност у антикоагулантном одговору такође може бити последица нетачности лабораторијског испитивања, непридржавања упутстава о примени лека и лоше комуникације између болесника и лекара [3].

Генетска варијабилност фармакодинимике ОАЛ је разноврсна. Урођена резистенција на варфарин се објашњава смањеним афинитетом варфарина за његов рецептор у јетри [4], а код таквих болесника су потребне 5-20 пута веће дозе од просечних да би се код њих испољио антикоагулантни ефекат. Код болесника са мутацијом пропептида фактора IX (бележи се код мање од 1,5% популације) ниво овог фактора се значајно смањује током лечења кумаринским лековима, док се ниво других фактора коагулације, зависних од витамина К, смањује до 30-40%. Ова коагулопатија се не одражава на протромбинско време, због чега код ових болесника постоји повећан ризик од крварења током примене варфарина [5]. Код мање од 10% болесника постоје генетска измењеност цитохрома P450 (CYP2C9) и значајно успорен метаболизам ОАЛ, због чега се оптималан INR (*International Normalized Ratio*) постиже дозом варфарина која је мања од 1,5 mg на дан („преосетљивост” на варфарин).

Као лекови мале терапијске ширине а велике јачине дејства, ОАЛ лако ступају у интеракције са другим

ТАБЕЛА 1. Фармакокинетика оралних антикоагулантних лекова.
TABLE 1. Pharmacokinetics of oral anticoagulant drugs.

Фармакокинетички параметар Pharmacokinetic parameter	Варфарин* Warfarin*	Аценокумарол Acenocoumarol	Фенпрокумон Phenprocoumon
Апсорпција Absorption	Добра Good	Добра Good	Добра Good
Везивање за албумине Binding to albumin	99%	>90%	>90%
Метаболизам Metabolism	Јетра Liver	Јетра Liver	Јетра Liver
Елиминација Elimination	Бубрег, жуч Kidney, bile	Бубрег, жуч Kidney, bile	Бубрег, жуч Kidney, bile
Полуживот (часови) Half-life (hours)	25-60 (~40)	10-24	120
Латентни период (дани) Latent period (days)	4-5	1,5-2	3-4
Трајање дејства (дани) Duration of effect (days)	2-5	2	7-14

* Варфарин је светски стандард за групу оралних антикоагулантних лекова.

* Warfarin is worldwide standard for oral anticoagulant drugs.

лековима. Ове интеракције се могу одвијати на нивоу фармакокинетике (током апсорпције, везивања за албумине и метаболизма у јетри). Фенилбутазол, сулфинпиразон, метронидазол и триметопримсулфаметоксазол потенцирају ефекат ОАЛ инхибирајући њихов хепатични клиренс, док барбитурати, рифампицин и карбамазепин смањују ефекат ОАЛ повећавајући њихов хепатични клиренс. Лекови могу утицати на фармакодинамику ОАЛ инхибицијом синтезе, повећањем клиренса фактора коагулације зависних од витамина К или ремећењем других путева хемостазе. Цефалоспорици инхибирају цикличну интерконверзију витамина К и тиме потенцирају антикоагулантни ефекат ОАЛ, аспирина и нестероидни антиинфламациони лекови повећавају ризик од крварења током примене ОАЛ инхибицијом функције тромбоцита, док сулфонамиди и антибиотици широког спектра појачавају антикоагулантни ефекат ОАЛ елиминацијом нормалне бактеријске флоре.

Особе које се дуже време лече ОАЛ су осетљиве на промене у садржају витамина К у исхрани, на којој првенствено утичу биљни филокинони. Повећано уношење витамина К, довољно да смањи ефекат ОАЛ, јавља се код болесника који једу веће количине зеленог поврћа или користе препарате који садрже витамин К у току дијета за смањење телесне масе. Смањен унос витамина К₁ у исхрани потенцира ефекат ОАЛ код болесника лечених антибиотикима и интравенским течностима без надокнаде витамина К, случајевима малапсорпције масти, опструкције жучних путева или хроничних пролива. Поремећај функције јетре потенцира одговор ОАЛ путем поремећаја синтезе коагулативних фактора, док је код хиперметаболичких стања (фебрилност, хипертиреоза) осетљивост на ОАЛ повећана услед убрзаног катаболизма фактора коагулације.

ЛАБОРАТОРИЈСКО ПРАЋЕЊЕ ЕФЕКТА ОРАЛНИХ АНТИКОАГУЛАНТНИХ ЛЕКОВА

INR (*International Normalized Ratio*) је тест избора за надгледање болесника на стабилној антикоагулантној терапији. Добра сарадња лекара, биохемичара и болесника је предуслов ефикасности и безбедности ОАЛ, а пожељно је да се *INR* контролише у једној лабораторији. Ако не постоји могућност лабораторијског праћења, боље је одустати од примене ОАЛ [6]. У припреми и процени синтетске функције јетре пре операције протромбинско време треба изражавати у секундама [6].

ДОЗИРАЊЕ ОРАЛНИХ АНТИКОАГУЛАНТНИХ ЛЕКОВА

За антикоагулантни ефекат ОАЛ најзначајније је смањење протромбина, који има релативно дуг полуживот од 50 до 60 часова, у поређењу са дужином полуживота од шест часова до 24 часа других фактора коагулације зависних од витамина К, што чини основ за „преклапање” хепарина и ОАЛ у трајању од најмање четири дана док се *INR* не доведе у жељени терапијски опсег.

Почетак лечења оралним антикоагулантним лековима

Ради смањења ризика од неадекватне антикоагулације првих дана лечења и скраћења дужине боравка у болници, тежиште је на брзом постизању терапијског опсега *INR*. Раније је лечење применом ОАЛ почињало дозом „оптерећења”, која је два-три пута већа од просечне дозе одржавања (код варфарина 10-15 *mg*). Данас се сматра да би лечење варфарином требало почети дозом од 5 *mg* и прилагодити је одговору, тј. реакцији *INR* [7, 8]. Примена ове дозе смањује могућност настанка изражене ране антикоагулације, а тиме и потребу за честим одређивањем *INR*, „успорава” нагло смањење протеина С у првим данима лечења (што може бити удружено с развојем хиперкоагулабилног стања), при чему овакав почетак лечења не утиче на продужење времена потребног за достизање жељеног терапијског опсега *INR* [3].

Терапија одржавања оралним антикоагулантним лековима

Безбедност и сигурност ОАЛ су директно повезани с одржавањем добре антикоагулантне контроле, што је олакшано препоруком да се ниво *INR*, такорећи, „циља” у средину жељеног опсега (на пример, 2,5 за жељени терапијски опсег 2,0-3,0 или 3,0 за жељени терапијски опсег 2,5-3,5). Ради постизања што дужег „времена у терапеутском опсегу”, препоручују се разни методи дозирања [3, 9]: „антикоагулантне дневне болнице” с обученим и искусним особљем, компјутеризовани системи засновани на дозама варфарина које је болесник претходно користио и факторима специфичним за болесника (старост, навике у исхрани, индикација за антикоагулантну терапију и сл.) и самотестирање применом комерцијалних „самочитача” који користе капиларну крв.

КЛИНИЧКА ПРИМЕНА ОРАЛНЕ АНТИКОАГУЛАНТНЕ ТЕРАПИЈЕ

ОАЛ су ефикасни у примарној и секундарној превенцији венског тромбоемболизма, системског емболизма код болесника с вештачким валвулама срца или фибрилацијом преткомора, акутног инфаркта миокарда код болесника с обољењем периферних артеријских крвних судова или високим ризиком по другим основама, као и у превенцији можданог удара, поновног инфаркта или смрти код болесника с акутним инфарктом миокарда [10]. За већину ових индикација подесан је умерен антикоагулантни интензитет (*INR* 2,0-3,0). Иако се ОАЛ повремено примењују и за секундарну превенцију исхемије мозга артеријског порекла после неуспеха лечења антитромбоцитним лековима, студија *SPIRIT* (*Stroke Prevention In Reversible Ischemia Trial*) [11] је утврдила да је висок интензитет оралне антикоагулације (*INR* 3,0-4,5) опасан код ових болесника. У студији *WARSS* (*Warfarin Aspirin Recurrent Stroke Study*) [12] се поредила примена варфарина (*INR* 1,4-2,8) и аспирина (325 *mg* дневно), али разлике

у ефикасности и безбедности код болесника са некардиоемболичним исхемијским можданим ударом нису утврђене. Иако њихова ефикасност није доказана у одговарајуће дизајнираним клиничким студијама, ОАЛ се примењују и код болесника са дилатативном кардиомиопатијом, смањеном систолном функцијом леве коморе срца, митралном стенозом, фибрилацијом преткомора удруженом с обољењем срчаних заLISTАКА или исхемијским можданим ударом непознате етиологије у комбинацији с отвореним фораменом овале и атријалном септалном анеуризмом [3].

Превенција венског тромбоемболизма

ОАЛ примењени у дози која одржава *INR* између 2,0 и 3,0 су ефикасни у превенцији венских тромбоза после ортопедских операција кука и великих гинеколошких интервенција.

Лечење дубоке венске тромбозе и емболије плућа

Оптимално трајање примене ОАЛ зависи од претпостављеног односа између ризика од крварења и поновне тромбозе. Ризик тешких крварења током антикоагулантне терапије је приближно 3% годишње, са стопом смртности од 0,6% годишње. С друге стране, стопа смртности од понављаног венског тромбоемболизма је 5-7% и већа је код болесника с емболијом плућа. Ризик понављаног тромбоемболизма у случају прекида антикоагулантне терапије зависи од тога да ли се тромбоза догодила спонтано, без провоцирајућег фактора („идиопатска“) или је до тромбозе довео познат, потенцијално реверзибилан, фактор. Изненадни настанак тромбозе на неуобичајеним местима (посебно код младих особа) често упућује на пажљиво трагање за придруженим патолошким стањем као етиопатогенетским фактором тромбозе [13]. Антикоагулација умереног интензитета (*INR* 2,0-3,0) је такође ефикасна као интензивнији терапијски режим (*INR* 3,0-4,5), а носи мањи ризик да дође до крварења.

Лечење треба да траје дуже код болесника с проксималном венском тромбозом него код болесника са дисталном тромбозом, код болесника са понављаним тромбозама него код болесника с једним изолованим догађајем тромбозе, код болесника са тромбофилијом и када је тромбоза „идиопатска“ или удружена с константним фактором ризика [14]. Лечење у трајању од шест до 12 недеља се препоручује код болесника са симптоматском тромбозом вена потколенице. Лечење дуже од три месеца се препоручује код болесника с проксималном дубоком венском тромбозом, а дуже од шест месеци код болесника с проксималном дубоком венском тромбозом код којих се не може утврдити, нити елиминисати потенцијално провоцирајући фактор и код понављаних венских тромбоза. Доживотна антикоагулантна терапија се може разматрати када се јаве два или више напада идиопатске проксималне дубоке венске тромбозе, код тромбозе као компликације малигнитета, јављања једног спонтаног, по живот опасног напада тромбозе (ембо-

лија плућа, церебрална, мезентерична или тромбоза *v. portae*) удруженог с тромбофилијом, или неколико утврђених генетских оштећења.

Примарна превенција исхемијских коронарних догађаја

Варфарин у малом интензитету терапијског опсега нема предности у односу на аспирин у примарној превенцији исхемијских коронарних догађаја код болесника с високим ризиком, јер примена варфарина захтева праћење вредности *INR* и удружена је са већим ризиком за настанак крварења.

Акутни инфаркт миокарда

Терапијске опције за дуготрајно збрињавање ових болесника су монотерапија аспирином, аспирин са варфарином у умереном терапијском интензитету (*INR* 2,0-3,0) или варфарин великог интензитета (*INR* 3,0-4,0). Последња два приступа су ефикаснија од аспирина, али и удружена с чешћим крварењем [15]. Код изостанка прецизне контроле *INR*, високоинтензивни режими нису прихватљиви због ризика од настанка крварења опасних живот. Алтернативни приступ дуготрајне превенције тромбозе код болесника с акутном исхемијом миокарда је комбинована примена аспирина и клопидогрела.

Вештачке вавлуле срца

Интензитет антикоагулантне терапије је пропорционалан тромбоемболијском ризику везаном за тип вавлуле срца. Водичи добре клиничке праксе Европског удружења кардиолога [16] за прву генерацију вештачких вавлула препоручују *INR* од 3,0 до 4,5; *INR* у опсегу 3,0-3,5 за вавлуле друге генерације у митралној позицији, док се *INR* од 2,5 до 3,0 сматра довољним за вавлуле друге генерације у аортној позицији. Сличне препоруке дају и водичи Америчког удружења кардиолога и Америчког удружења за срце [3, 17]: *INR* од 2,5 до 3,5 за већину болесника са механичком вавлулом и 2,0 до 3,0 за оне који имају биопростетичну вавлулу, као и за болеснике с малим ризиком и дволисном механичком вавлулом (на пример, *St. Jude Medical device*) у аортној позицији. Упркос лечењу, 2-3% болесника с вештачком вавлулом доживи мождани удар или системски тромбоемболизам. Комбинација ОАЛ и малих доза аспирина (100 *mg* дневно) смањује учесталост тромбоемболијских компликација, при чему ризик од крварења није повећан ако су циљни опсези *INR* нижи.

Фибрилација преткомора

И варфарин и аспирин су ефикасни у превенцији системске емболизације код болесника са невалвулном фибрилацијом преткомора. Варфарин је ефикаснији од аспирина, али је удружен с већим ризиком за настанак крварења. Варфарин се примењује и у при-

марној и у секундарној превенцији системске емболизације код ових болесника, а студија *EAFIT (European Atrial Fibrillation Trial)* [18] је показала да је посебно ефикасан код болесника с претрпљеним можданим ударом без последичних секвела или транзитним исхемијским атаком у последња три месеца. У одмеравању односа ризика (од крварења) и користи (смањење годишње стопе можданих удара), варфарин у дози која одржава *INR* у опсегу 2,0-3,0 има предност код болесника с високим индивидуалним ризиком: болесника с ранијим можданим ударом или тромбоемболизмом, старијих од 65 година, с одређеним придруженим болестима (хипертензија, дијабетес, болест коронарних артерија) и умереном до тешком дисфункцијом леве коморе срца [19].

СПЕЦИФИЧНА КЛИНИЧКА СТАЊА И ОРАЛНИ АНТИКОАГУЛАНТНИ ЛЕКОВИ

Антикоагулантно лечење у трудноћи

Специфичан клинички проблем су планиране трудноће жена на дуготрајној оралној антикоагулантној терапији, јер ОАЛ пролазе плаценту и могу изазвати типичну ембриопатију (назална хипоплазија, односно тачкасте епифизе) код 6,4% живорођене деце изложене варфарину између шесте и дванаесте недеље гестације, а нешто ређе и поремећаје централног нервног система и фатална крварења после првог тромесечја [20]. Насупрот ОАЛ, хепарин не пролази утероплацентну баријеру, због чега је антикоагулантни лек избора у трудноћи. Међутим, неколико студија је указало на тешке последице по здравље мајке с механичком валвулом срца која је током трудноће лечена само хепарином, због чега се варфарин изузетно може користити код ових трудница у току другог и трећег тромесечја [20]. Тада се хепарин примењује у првом тромесечју, потом варфарин од почетка другог тромесечја до 38. недеље гестације, а затим се трудници поново преписује хепарин до планираног порођаја у 40. недељи гестације. Хепарин треба прекинути 12 часова пре планиране индукције порођаја, а затим наставити после порођаја, „преклапајући“ га са варфарином четири-пет дана.

Урођена склоност ка тромбозама (тромбофилије)

Профилактичка примена ОАЛ код особа с тромбофилијом које не дају податке о претходном тромбоемболизму потребна је само уколико постоји висок ризик за настанак тромбозе. Антикоагуланта терапија после првог напада тромбоемболизма код болесника с тромбофилијом треба да траје најмање шест месеци. При том, код болесника с хомозиготним генотипом за фактор *V Leiden*, антифосфолипидним синдромом или недостатком антитромбина III, протеина С или протеина S бележи се повећан ризико за рецидив тромбозе, за разлику од болесника с хетерозиготним генотипом за фактор *V Leiden* или мутацијом протромбинског гена *G20210A*.

Тромбоза и канцер

„Тромбогени“ канцери су карцином панкреаса, аденокарциноми гастроинтестиналног тракта, карциноми плућа, јајника, материце и дојке, и мијело-пролиферационе болести [1, 21]. Клинички значајне тромбоемболијске компликације јављају се код око 15% болесника с канцером, а знатно су чешће и понављане дубоке венске тромбозе и емболије плућа. Због тога се код болесника с тромбоемболизмом вена и активним малигнитетом препоручује продужено (12 месеци и дуже) антикоагулантно лечење нискомолекуларним хепарином, тим пре што новија истраживања указују и на могућност његовог антинеопластичног деловања.

НЕЖЕЉЕНА ДЕЈСТВА ОРАЛНИХ АНТИКОАГУЛАНТНИХ ЛЕКОВА

Најчешће и клинички најзначајније нежељено дејство ОАЛ је крварење. Учесталост и интензитет крварења у директној су вези с интензитетом антикоагулантне терапије. Код болесника који се редовно контролишу и код којих су вредности *INR* 2,0-3,0 хеморагијске компликације се јављају у мање од 5% случајева. Ризик од можданих крварења се повећава када је *INR* већи од 4,0 (и веома брзо се увећава с вредностима већим од 5,0), а у посебном ризику су стари болесници, односно болесници са нерегулисаном хипертензијом. Болесник мора бити прецизно упућен у компликације лечења, како да препозна симптоме продуженог *INR* (спонтанна појава модрица, крварење из десни приликом прања зуба, црвена боја мокраће или црне столице, главобоља), те, уколико их примети, одмах прекине узимање ОАЛ и провери *INR* у лабораторији у којој то иначе чини.

Некроза коже је ретко нежељено дејство током примене ОАЛ (од 1:100 до 1:10.000). Последица је обимне тромбозе венула и капилара у поткожном масном ткиву и може се уочити од трећег до осмог дана лечења. Лезије на кожи се најчешће јављају на екстремитетима, али нису ретке ни на дојкама, односно на пенису. Патогенеза ове необичне компликације није јасна, али се описује удруженост некрозе коже изазване варфарином и недостатка протеина С [22], а знатно ређе протеина S.

Синдром „модрог палца“, алопеција, уртикарија, дерматитис, болови у трбуху, грозница, анорексија и проливи су веома ретка нежељена дејства ОАЛ. Тровања варфарином, задесна (деца) или намерна („рентни“ разлози, покушаји самоубиства или убиства) су ретка, али могу довести до фаталних крварења [23].

ЛЕЧЕЊЕ БОЛЕСНИКА НА ОРАЛНОЈ АНТИКОАГУЛАНТНОЈ ТЕРАПИЈИ И С ВИСОКИМ ВРЕДНОСТИМА *INR*

Болесници који примају ОАЛ често имају продужене резултате *INR*. Најчешћи разлози су увођење новог лека, одмакла фаза малигне болести, пролив, смањен унос хране која садржи витамин К или примена веће

дозе ОАЛ од преписане. *INR* може бити продужен и без неког одређеног разлога. Повећање вредности *INR* значајно преко терапијског опсега је прогностички независни фактор ризика за настанак обилних крварења. У једној анализи је показано да је код 4% асимптоматских болесника чији је *INR* био већи од 6,0 наступило крварење опасно по живот током две недеље од утврђивања повећаног *INR*, што указује на то да се правовременом медицинском интервенцијом код таквих болесника може смањити ризик од крварења [24]. Болесници који примају ОАЛ и код којих је забележен продужени *INR* морају се детаљно прегледати како би се утврдило постоје ли знаци крварења.

лежен продужени *INR* морају се детаљно прегледати како би се утврдило постоје ли знаци крварења.

Болесници који не крваре

Не постоји опште прихваћен став за терапијски приступ болеснику који прима ОАЛ и има изразито продужен *INR*, али не крвари (Табела 2). Најчешћи приступ је једноставно прекид терапије и чекање да се *INR* „спусти” у жељени опсег, после чега се примена ОАЛ наставља (најчешће у смањеној дози).

ТАБЕЛА 2. Терапијски приступи за различите вредности *INR* код болесника који примају варфарин са циљним терапијским опсегом 2,0-3,0 (за болеснике са вишим циљним терапијским опсегом, опсеге из прве колоне треба прилагодити на више вредности). У свим случајевима треба тражити за узроком продужења *INR* и хитно га кориговати (модификовано према [9]).

TABLE 2. Suggested treatment strategies for various *INR* values in patients receiving warfarin administered to achieve a target *INR* of 2.0 to 3.0. For patients receiving warfarin with a higher target *INR*, the ranges presented should be adjusted upwards. In all cases, the cause of the excessive prolongation of the *INR* should be sought, an corrected [9].

INR	Клинички налаз Clinical data	Терапијски приступ Treatment strategy
Повишен Any elevation	Крварење опасно по живот Life threatening bleeding	1 Прекид лечења варфарином. Withhold warfarin.
		2 Супституциона терапија плазмом или протромбинским концентратом. Replace coagulation factors using plasma or complex concentrates.
		3 Интравенска примена витамина К (5-10 mg, зависно од вредности <i>INR</i>). I.v. vitamin K (5-10 mg, with the dose depending on the <i>INR</i>).
		4 Корекција механичког узрока крварења. Correct mechanical causes of haemorrhage.
		5 Остала супортивна терапија (по потреби и трансфузија крви). Provide medical support (including transfusion if required).
Повишен Any elevation	Озбиљно крварење, али не и опасно по живот Major (non-life threatening bleeding)	1 Прекид лечења варфарином. Withhold warfarin.
		2 Размотрити супституциону терапију плазмом или протромбинским концентратом. Consider administration of plasma or complex concentrates.
		3 Интравенска примена витамина К (1-10 mg, зависно од вредности <i>INR</i>) Administer i.v. vitamin K (1-10 mg, depending on the <i>INR</i>).
		4 Корекција механичког узрока крварења. Correct mechanical causes of haemorrhage.
		5 Остала супортивна терапија (по потреби и трансфузија крви). Provide medical support (including transfusion if required).
4.5-6.0	Без крварења No bleeding	1 Прекид лечења варфарином, контрола <i>INR</i> за 24-48 часа. Withhold warfarin and recheck <i>INR</i> in 24 to 48 hours.
		1 Прекид лечења варфарином, 1 mg витамина К орално, контрола <i>INR</i> за 24-48 часа. Withhold warfarin, administer 1 mg oral vitamin K and recheck <i>INR</i> in 24 to 48 hours.
		1 Смањити дозу варфарина, контрола <i>INR</i> за 24-48 часа. Reduce warfarin dose, recheck <i>INR</i> in 24 to 48 hours.
6.1-10.0	Без крварења No bleeding	1 Прекид лечења варфарином, контрола <i>INR</i> за 24-48 часа. Withhold warfarin and recheck <i>INR</i> in 24 hours.
		1 Прекид лечења варфарином, 1 mg витамина К орално, контрола <i>INR</i> за 24 часа. Withhold warfarin, administer 1 mg oral vitamin K and recheck <i>INR</i> in 24 hours.
		1 Прекид лечења варфарином, 1-2,5 mg витамина К орално, размотрити терапију плазмом или протромбинским концентратом само код болесника с високим ризиком од крварења, контрола <i>INR</i> за 24 часа. Withhold warfarin, administer 1-2.5 mg of oral vitamin K, consider using plasma or complex concentrates only in patients at high risk of haemorrhage and recheck <i>INR</i> in 24 hours.
>10.0	Без крварења No bleeding	1 Прекид лечења варфарином, 1-5 mg витамина К орално, контрола <i>INR</i> за 24 часа. Withhold warfarin, administer 1-5 mg of oral vitamin K and recheck <i>INR</i> in 24 hours.
		1 Прекид лечења варфарином, 0,5-1,0 mg витамина К интравенски, контрола <i>INR</i> за 24 часа. Withhold warfarin, administer 0.5-1.0 mg of intravenous vitamin K and recheck <i>INR</i> in 24 hours OR
		2 Прекид лечења варфарином, 1-5 mg витамина К орално, размотрити терапију плазмом или протромбинским концентратом само код болесника с високим ризиком од крварења, контрола <i>INR</i> за 24 часа. Withhold warfarin, administer 1-5 mg of oral vitamin K, consider using plasma or complex concentrates only in patients at high risk of haemorrhage and recheck <i>INR</i> in 24 hours OR
		1 Прекид лечења варфарином, 0,5-1,0 mg витамина К интравенски, размотрити терапију плазмом или протромбинским концентратом само код болесника с високим ризиком од крварења, контрола <i>INR</i> за 24 часа. Withhold warfarin, administer 0.5-1.0 mg of intravenous vitamin K, consider plasma or complex concentrates only in patients at high risk of haemorrhage and recheck <i>INR</i> in 24 hours.

Други терапијски приступ је примена витамина К интравенски, поткожно или орално [9]. Парентерална примена витамина К може имати нежељена дејства (резистенција на варфарин, анафилактичне реакције, промене коже), непријатна је за болесника и захтева непосредан надзор лекара. Препоручена доза витамина К који се примењује интравенски је мала (0,5-1,0 mg), брзо доводи до смањења и веома продужених вредности *INR* већ за осам сати, и то смањење је стално у наредна 24 часа. Поткожна примена витамина К је релативно неефикасна, а овај начин примене лека врло често доводи до „претеране“ корекције *INR* [25]. С друге стране, орално примењен витамин К у дози 1,0-2,5 mg не доводи до „претераног“ снижавања *INR*, нити до анафилактичних или кожных реакција. Доза од 1,0 до 2,5 mg је довољна када је *INR* између 4,0 и 10,0, али у случају значајнијег продужења (већи од 10,0), потребне су и веће дозе (5,0 mg).

Болесници који крваре

Лечење болесника који крвари током примене ОАЛ мора бити индивидуално и зависи од интензитета и локализације крварења, као и од вредности *INR* приликом које се крварење јавило (Табела 2). Код релативно слабих крварења из доступних места, као што је епистакса или крварење из ране, локална компресија са смањењем дозе или прекидом примене ОАЛ или без тога може бити довољна. С друге стране, болесници код којих је крварење обилно или са крварењем у витални орган потребно је интензивније лечење. Интравенски витамин К у комбинацији са замрзнутом свежеом плазмом или концентратом протромбинског комплекса доводи до бржег и одрживог смањења вредности *INR*, те представља терапију избора. За ову индикацију је довољна и мала доза од 1,0 mg, ако је примењена у комбинацији са плазмом или концентратом протромбинског комплекса (код болесника с уграђеном вештачком валвулом срца треба избегавати витамин К због великог ризика од тромбозе валвуле ако се *INR* нормализује!). Због ризика од преносивих болести, замрзнуту свежу плазму треба применити само код болесника с акутном индикацијом за хитну корекцију антикоагулантног ефекта варфарина. Трансфузија замрзнуте свеже плазме се примењује у дози од 10 до 20 ml/kg и често ју је потребно понављати (уз контроле *INR* на шест сати), јер надовнажни фактори коагулације из плазме имају краћи полуживот од дужине дејства ОАЛ. Примену концентрата протромбинског комплекса ограничавају компликације тромбозе (посебно код болесника с тешким оштећењем јетре), ограничена снабдевеност болница и недостатак искуства у примени лека. У случају да је интравенски витамин К једино расположиво терапијско средство, а потреба за брзом корекцијом вредности *INR* од животне важности, витамин К треба применити у спорој, тридесетоминутној интравенској инфузији у дози 5-10 mg [9].

Фактори који доприносе крварењу су придружена обољења и истовремена примена лекова који ремете функцију тромбоцита, доводе до ерозија слузнице желуца или у великим дозама ремете синтезу факто-

ра коагулације зависних од витамина К. Ризик од клинички обилних крварења већи је и код особа старијих од 65 година с анамнезом о прележаном možданом удару или крварењу из гастроинтестиналног тракта и код особа с придруженим болестима (инсуфицијенција бубрега, анемија, хипертензија, малигнитет). Крварења која се јављају при вредности *INR* мањој од 3,0 најчешће су удружена с траумом или исходишном лезијом у гастроинтестиналном или уринском тракту.

Дуготрајно збрињавање болесника који су крварили током узимања ОАЛ, али који захтевају профилаксу од системске емболизације (болесници са механичком валвулом срца, фибрилацијом преткомора или другим факторима ризика) је проблематично. Уколико се крварење код оваквих болесника јави са вредностима *INR* већим од терапијског опсега, примена варфарина се може наставити после заустављања крварења и корекције фактора који је допринео крварењу (ако се препозна). Много више пажње контроли лечења варфарином треба посветити болеснику који крвари, а *INR* је у тренутку настанка крварења био у терапијском опсегу. За болеснике с механичком валвулом срца (и стално повећаним ризиком од крварења) има сврхе смањити жељени антикоагулантни опсег *INR* на 2,0-2,5 уместо 2,5-3,5. За болеснике са фибрилацијом преткомора (и стално повећаним ризиком од крварења) жељени антикоагулантни опсег треба смањити на 1,5-2,0 уместо 2,0-3,0 с очекивањем да ће ефикасност лека бити смањена, али не и да ће у потпуности изостати. Алтернативно, аспирин може да замени варфарин код болесника са фибрилацијом преткомора.

ПРИПРЕМА БОЛЕСНИКА НА ОРАЛНОЈ АНТИКОАГУЛАНТНОЈ ТЕРАПИЈИ ЗА ХИРУРШКУ ИНТЕРВЕНЦИЈУ

Припрема болесника који прима ОАЛ за хируршку или инвазивну дијагностичку интервенцију зависи од ризика од тромбоемболизма [26]. Код болесника код којег постоји висок или умерен ризик примена ОАЛ се прекида четири-пет дана пре операције, чиме се дозвољава враћање *INR* у нормалан опсег у време планираног поступка. Болесник остаје незаштићени од тромбоемболијских компликација два три дана пре операције, те му се у том периоду мора дати хепарин, док се лечење применом ОАЛ наставља после хируршког поступка, када се установи да су ови лекови безбедни за болесника.

Препоруке FDA за припрему болесника на оралној антикоагулантној терапији којима је потребна одабрана хируршка интервенција

Болесници с високим ризиком за настајанак тромбоемболизма

Пре операције примењују се хепарин (у дози од 15.000 јединица на 12 сати поткожно) или LMWH (у дози од 100 IU/kg на 12 сати поткожно). Хепарин се може дати у амбуланти или у болници, а прекида се

24 часа пре планиране хируршке интервенције са очекивањем да ће његов ефекат трајати до 12 сати пре интервенције. Ако се процени да је преоперациона антикоагулација критична за безбедност болесника, треба га сместити у болницу, а хепарин применити у дози од 1.300 јединица на час у континуираној инфузији и зауставити је пет сати пре операције, дозволивши да се *aPTT* нормализује у тренутку поступка. Примена хепарина или *LMWH* се наставља 12 сати после операције у профилактичкој дози и у наредних четири-пет дана заједно са варфарином док се вредност *INR* не доведе у жељени терапијски опсег.

*Болесници с умереним ризиком за
настанак тромбоемболизма*

Пре операције примењују се хепарин (профилактичке дозе од 5.000 јединица поткожно) или *LMWH* (3.000 јединица поткожно на 12 сати). Примена хепарина или *LMWH* у профилактичким дозама наставља се 12 сати после операције заједно са варфарином у наредних четири-пет дана док се вредност *INR* не доведе у жељени терапијски опсег.

*Болесници с малим ризиком за
настанак тромбоемболизма
(нпр. фибрилацијом предкомера)*

Дозу варфарина треба смањити четири-пет дана пре операције, чиме се *INR* доводи близу нормале (1,3-1,5) у време операције. Доза одржавања се наставља после операције уз пратеће лечење малим дозама хепарина (5.000 јединица) или *LMWH* поткожно на 12 сати уколико се процени да је то потребно.

*Болесници код којих се планира
стоматолошка интервенција*

Дозвољено је испирање усне дупље транексемичном или ϵ -аминокапроном киселином без прекидања антикоагулантне терапије.

*Припрема болесника на оралној
антикоагулантној терапији којима је
пошредна хируршка интервенција*

Припрема и ових болесника зависи од ризика за настанак тромбоемболизма. Код болесника с малим ризиком довољно је обуставити примену ОАЛ. Код болесника с умереним и високим ризиком за тромбоемболизам, поред обустављања примене ОАЛ, примењују се мале дозе витамина К интравенски (0,5-1,0 *mg*), изузетно и плазма, ради смањења *INR* испод 1,5.

НОВИ ОРАЛНИ АНТИКОАГУЛАНТНИ ЛЕКОВИ

Нови ОАЛ (директни инхибитори тромбина, фактора *Xa* и фактора *IXa*), према резултатима истражи-

вања клиничких студија, доста обећавају. Један од њих је и ксимелагатран, орално активан директни инхибитор тромбина. У јетри се метаболише у активни облик – мелагатран, који је реверзибилни инхибитор каталитички активног места и слободног и тромбина везаног у тромбу [27]. У поређењу с варфарином, ксимелагатран је ефикаснији у превенцији дубоке венске тромбозе у ортопедској хирургији и превенцији можданог удара код болесника са фибрилацијом преткомора, уз сличну учесталост крварења. У току лечења ксимелагатраном није потребна лабораторијска контрола *INR*, а нису запажене ни значајне интеракције са другим лековима на нивоу цитохрома *P450* у јетри [27].

ЗАКЉУЧАК

Иако нови ОАЛ (директни инхибитори тромбина, фактора *Xa* и фактора *IXa*) доста обећавају у клиничким студијама, сви су изгледи да ће антагонисти витамина К још дуго времена остати камен темељац антитромботичке терапије, посебно ако се повећањем њихове ефикасности значајно смањи ризик за настанак поновних тромбоза и крварења.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rolović Z, Marisavljević D. Hemoragijski sindromi i tromboze. Priručnik za dijagnozu i lečenje hemoragijskih sindroma i tromboza. Beograd; 2002.
2. Elezović I. Antikoagulantni lekovi. Klinička kardiovaskularna farmakologija. Urednici: Kažić T, Ostojić M. 4th ed. Beograd: Integra; 2004. p.339-64.
3. American Heart Association / American College of Cardiology (AHA/ACC). Foundation Guide to Warfarin Therapy. Circulation 2003; 107:1692-711.
4. Alving BM, Strickler MP, Knight RD, Barr CF, Berenberg JL, Peck CC. Hereditary warfarin resistance: investigation of a rare phenomenon. Arch Intern Med 1985; 145(3):499-501.
5. Oldenburg J, Quenzel EM, Harbrecht U, et al. Missense mutations at ALA-10 in the factor IX propeptide: an insignificant variant in normal life but a decisive cause of bleeding during oral anticoagulant therapy. Br J Haematol 1997; 98(1):240-4.
6. Dopsaj V, Jelić-Ivanović Z, Marisavljević D, Mitić G, Terzić B, Matić G. Oralna antikoagulantna terapija – klinički i laboratorijski aspekti. Beograd: Farmaceutski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2005.
7. Harrison L, Johnston M, Massicotte M, Crowther M, Moffat K, Hirsh J. Comparison of 5 mg- and 10 mg-loading doses in initiation of warfarin therapy. Ann Intern Med 1997; 126:133-6.
8. Crowther M, Ginsberg J, Kearin C, et al. A randomized trial comparing 5 mg and 10 mg loading doses. Arch Intern Med 1999; 159(1):46-8.
9. Ginsberg J, Crowther M, White R, Ortel T. Anticoagulation therapy. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program) 2001; 339-57.
10. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischemic heart disease in men at increased risk. Lancet 1998; 351:233-41.
11. Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. Ann Neurol 1997; 42:857-65.
12. Mohr JP, Thompson JLP, Lazar RM, et al. Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. N Engl J Med 2001; 345(20):1444-51.
13. Milinić N, Krstić M, Marisavljević D, et al. Portal vein thrombosis: uncommon causes. 23rd Congress of the International Society

- of Internal Medicine. Manila (Philippines), February 1-6, 1996. Aquino A, Piedad F, Sulit Y, editors. Monduzzi Editore; 1996:167-71.
14. Hirsh J. The optimal duration of anticoagulant therapy for venous thrombosis. *N Engl J Med* 1995; 332:1710-1.
 15. Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulant therapy in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *JAMA* 1999; 282:2058-67.
 16. Gohlke-Barwolf, Acar J, Oakley C, et al. Guidelines for prevention of thromboembolic events in valvular heart disease; Study Group of the Working Group on Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1995; 16(10):1320-30.
 17. ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease). *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:1486-588.
 18. European Atrial Fibrillation Trial Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993; 342:1255-62.
 19. Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and thromboembolism: a decade of progress in stroke prevention. *Ann Intern Med* 1999; 131:688-95.
 20. Hanania G. Management of anticoagulants during pregnancy. *Heart* 2001; 86:125-6.
 21. Marisavljević D, Elezović I, Bilanović D, Petrović N, Janjić M, Šefer D. Tromboza mezenterijumskih i slezinske vene kod bolesnice sa esencijanom trombocitozom i rezistencijom na aktivisani protein C. *Vojnosanit Pregl* 2003; 60(2):227-31.
 22. Zauber NP, Stark MW. Successful warfarin anticoagulation despite protein C deficiency and a history of warfarin necrosis. *Ann Intern Med* 1986; 104:659-60.
 23. Marisavljević D, Elezović I, Miljić P, Stojić D, Čušić S, Bošković D. Krvarenje izazvano hroničnim, kriminalnim trovanjem varfarinom. *Vojnosanit Pregl* 1997; 54(5):505-8.
 24. Hylek E, Chang Y, Skates S, Hughes R, Singer D. Prospective study of the outcomes of ambulatory patients with excessive warfarin anticoagulation. *Arch Intern Med* 2000; 160:1612-7.
 25. Nee R, Doppenschmidt D, Donovan D, Andrews T. Intravenous versus subcutaneous vitamin K1 in reversing excessive oral anticoagulation. *Am J Cardiol* 1999; 83:286-8.
 26. Kearon C, Hirsh J. Management of anticoagulation before and after elective surgery. *N Engl J Med* 1997; 336:1506-11.
 27. Crowther MA, Weitz JL. Ximelagatran: the first oral direct thrombin inhibitor. *Expert Opin Investig Drugs* 2004; 13:403-13.

ORAL ANTICOAGULANT THERAPY: CLINICAL ASPECTS

Dragomir MARISAVLJEVIĆ

Medical Training Centre "Bežanijska kosa", Belgrade

ABSTRACT

Oral anticoagulants are effective in prevention and treatment of thromboembolism, but despite refinements and standardization in their use, many problems remain for clinicians. Better knowledge of factors which influence pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral anticoagulants, an appropriate start and maintenance of therapy, the management of the over-anticoagulated and bleeding patients, can significantly improve the treatment effect of these drugs.

Key words: anticoagulant therapy; oral anticoagulants; appropriate use; recommendations; literature review

Dragomir MARISAVLJEVIĆ
 Kliničko-bolnički centar „Bežanijska kosa“
 Autoput bb, 11080 Beograd
 Tel.: 011 3010 749
 Faks: 011 2699 937
 E-mail: maris@tehnicom.net

ЗНАЧАЈ ПРОТЕАЗЕ ФОН ВИЛЕБРАНДОВОГ ФАКТОРА У ЕТИОПАТОГЕНЕЗИ ТРОМБОТИЧКЕ ТРОМБОЦИТОПЕНИЈСКЕ ПУРПУРЕ

Нада СУВАЏИЋ-ВУКОВИЋ

Институт за хематологију, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Тромботичка тромбоцитопенијска пурпура (ТПП) је дисеминовани облик тромботичке микроангиопатије. Класичну клиничку слику чине: тромбоцитопенија, микроангиопатска хемолизна анемија, разноврсни неуролошки поремећаји, повишена телесна температура и оштећена функција бубрега. У настанку TPP улогу имају оштећење ендотела, активација процеса апоптозе и чиниоци који изазивају активацију и агрегацију тромбоцита. У плазми великог броја особа оболелих од TPP доказано је неутралишуће аутоантитело, уперено против протеазе која разграђује циновске мултимере Фон Вилебрандовога (*von Willebrand*) фактора (*vWF*). Такође, постоји врло редак породични облик TPP изазван изостанком синтезе протеазе услед мутације оба алела који је кодирају. Сматра се да недостатак ове протеазе, било да је стечен или урођен, доводи до нагомилавања неразграђених циновских мултимера *vWF*, који у микроциркулацији, под дејством силе смицања, изазивају агрегацију тромбоцита, доводећи тиме до патофизиолошког супстрата за настанак TPP. Клонирање молекула, а потом и синтеза ове протеазе омогућиће нови напредак у дијагностиковању и лечењу TPP. Наиме, засада се, због недостатка стандардизованог и свима доступног теста, дијагноза TPP поставља на основу утврђене дијагностичке дијаде: тромбоцитопеније и микроангиопатске анемије када други узроци њиховог настанка изостају, док је и даље златни стандард у лечењу TPP терапијска замена плазме. Досадашњи тестови за дозирање протеазе у стању су да разликују TPP од хемолитичко-уремијског синдрома и других облика микроангиопатског синдрома. Тестови се међусобно разликују према врсти коришћеног супстрата и дена-туранта, методи откривања и трајању извођења.

Кључне речи: тромботичка тромбоцитопенијска пурпура; етиопатогенеза; протеаза Фон Вилебрандовога фактора

УВОД

Тромботичка тромбоцитопенијска пурпура (ТПП) је редак клинички синдром који се одликује стварањем дисеминованих оклузивних тромбоцитних агрегата у терминалним артериолама и капиларима [1-5]. Болест се испољава у виду тромбоцитопеније и интраваскуларне хемолитичке анемије, која настаје фрагментацијом еритроцита при проласку кроз зачепљене ситне крвне судове организма. Оклузија ситних крвних судова доводи до хипоксије ткива и последичне дисфункције органа, посебно централног нервног система, гастроинтестиналног тракта и бубрега. Повишена телесна температура се јавља код више од 50% оболелих особа [1-5].

ПАТОФИЗИОЛОГИЈА ТПП

Формирање тромбоцитних агрегата је кључни поремећај у настанку TPP, али његова етиопатогенеза засад није потпуно разјашњена [1, 2]. Значајну улогу у настанку тромбоцитних микроагрегата имају: промене ендотела, мултимери Фон Вилебрандовога (*von Willebrand*) фактора (*vWF*) и супстанце које изазивају агрегацију тромбоцита.

ЕНДОТЕЛ

Као могући патогенетски фактор у настанку TPP наводи се оштећење ендотела [6, 7] које може настати дејством имуних комплекса, азот-оксида и антитела уперених против ендотела крвних судова. Наиме, по-

казано је да серум оболелих од TPP стимулише синтезу ткивног фактора коагулације у култури ћелија пупчане вене [8] и да изазива апоптозу ендотелних ћелија *in vitro* путем рецептора *Fas* [9]. Такође је показано да у плазми оболелих од TPP постоје аутоантитела уперена против *CD36*, који се експримира на ендотелним ћелијама и тромбоцитима [10]. У плазми оболелих од TPP доказане су и значајно снижене вредности простаглицина, снажног инхибитора агрегације тромбоцита пореклом из ендотела [11].

ФОН ВИЛЕБРАНДОВ ФАКТОР

vWF, гликопротеин, неопходан у процесу хемостазе, састоји се од идентичних субјединица масе 250 *kDa*, међусобно повезаних дисулфидним мостовима у мултимере, чија је величина од 500 до 20.000 *kDa* (Схема 1). Свака субјединица *vWF* се преко својих специфичних места везује за различите типове колагена, ван-ћелијски матрикс, тромбоцитне гликопротеине *GPIb* и *GP IIb-IIIa*, фактор *VIII:C*, хепарин, сулфиде, ботроцетин и ристоцетин. Мултимери *vWF* се синтетишу углавном у Вајбел-Паладијевим телашцима ендотелних ћелија, а у мањој мери у мегакариоцитима. После активације ендотела различитим агенсима (хистамин, *Shiga* токсин, фактор туморске некрозе алфа, интерлеукини 6 и 8), долази до ослобађања циновских мултимера *vWF*. Наиме, Моук (*Moake*) са сарадницима [12] је први открио циновске мултимере *vWF* у плазми болесника с релапсирајућим хроничним обликом TPP у фази клиничке ремисије и сугерисао да су ови, изразито адхезивни, *vWF* мултимери својим везивањем за гликопротеинске комплексе на површини тромбо-

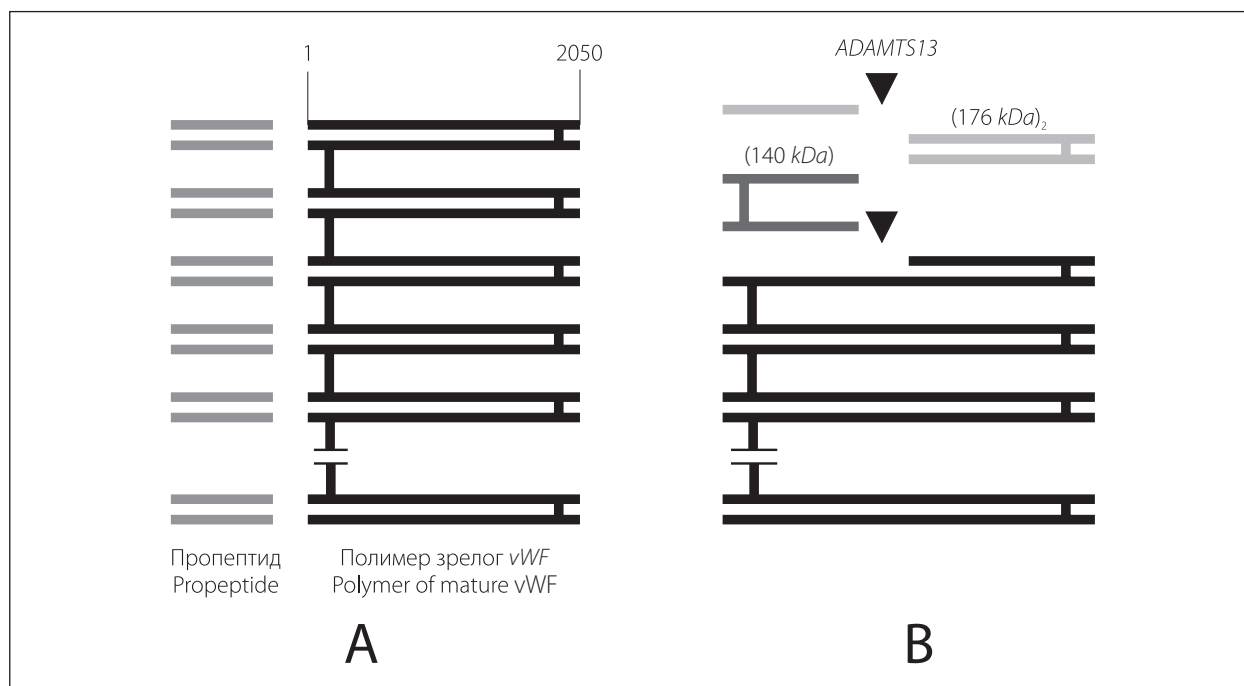


СХЕМА 1. Процес полимеризације и разградње молекула *vWF* под дејством *ADAMTS13* [28].

SCHEME 1. Process of *vWF* polymerization and cleavage by *ADAMTS13* [28].

A: Димери про-*vWF* се повезују дисулфидним везама у полимер, док је пропептид хидролитичким путем отцепљен.

B: Ензим *ADAMTS13* хидролизом пептида на месту Tyr842-Met843 цепа циновски молекул *vWF* на низ мањих мултимера. Као нуспроизвод на-стају фрагменти *vWF* масе од 176 и 140 kDa.

A: Pro-*vWF* dimers are linked by disulfide bonds to form a polymer while the propeptide is cleaved.

B: Cleavage by *ADAMTS13* at the peptide bond Tyr842-Met843 converts the endothelial *vWF* to a series of multimers. In this process 176-kDa and 140-kDa fragments are generated.

цита – *GP Iba* и *Iib-IIIa* одговорни за стварање тром-боцитних агрегата у микроциркулацији под дејством силе смицања (тзв. *shear stress*). Наиме, у циркулацији здравих особа се никада не могу наћи циновски мул-тимери *vWF*, већ само мањи мултимери *vWF* масе од 140, 189, 176 и 225 kDa, настали протеолитичким раз-лагањем циновских мултимера.

ПРОТЕАЗА ЗА *VWF* – *ADAMTS13*

Протеаза која разлаже циновске мултимере *vWF* – дезинтегрин *ADAMTS13*, металопротеиназа, која испољава структурну сличност са тромбоспондином тип 1 (*A Disintegrin And Metalloprotease with ThromboSpondin type 1 motifs*), откривена је 1992. и добила је назив *ADAMTS13* [13] као 13. по реду од 20 досад

препознатих ензима из породице *ADAMTS*. Састо-ји се од 29 егзона и 1.427 аминокиселинских остата-ка, има 37 kDa, а за њену активност су неопходни јони цинка (Zn^{++}) и бакра (Cu^{++}) (Схема 2).

Сила смицања у микроциркулацији здравих особа мења конформацију циновских мултимера *vWF*, до-водећи до разоткривања на ланцу *vWF* места за вези-вање гликопротеинских рецептора тромбоцита с јед-не стране и до повећања протеолизе *vWF* у реакци-ји са *ADAMTS13*, са друге стране [2, 14, 15]. Утврђено је такође постојање директне корелације између ин-тензитета силе смицања с једне стране и интензита-та агрегације тромбоцита с друге. Наиме, што је ин-тензивнија сила смицања у микроциркулацији, то ве-зна места за гликопротеинске рецепторе тромбоцита на молекулу *vWF* постају приступачнија, а агрегација тромбоцита интензивнија (Схеме 3 и 4).

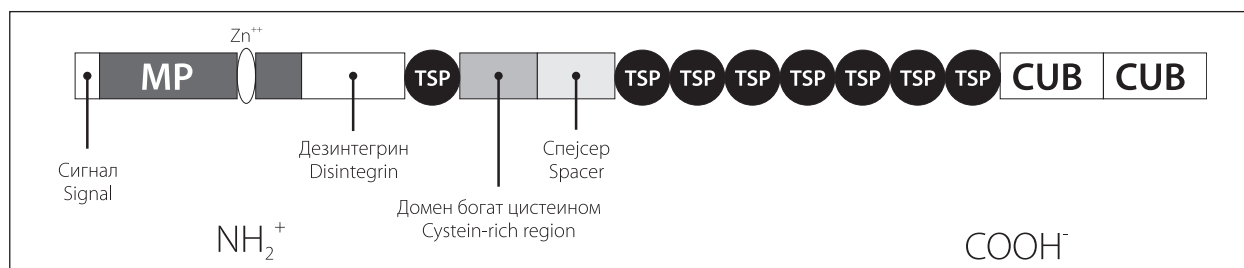


СХЕМА 2. Доменска структура молекула *ADAMTS13* [28]: сигнални пептид, металопротеиназни домен (*MP*) с рецепторским местом за цинк (Zn), дезинтегринска секвенца, регион богат цистеином, спејсер, тромбоспондин тип 1 репетитивне (*TSP*) секвенце и два домена *CUB* (*Complement subcomponents C1r/C1s; embrionic sea Urchin protein egf; and Bone morphogenic protein-1*), који имају улогу у препознавању супстрата, тј. *vWF*.

SCHEME 2. Domain structure of *vWF* cleaving protease *ADAMTS13* [28]: a signal peptide, a metalloprotease (*MP*) domain with a zink-binding motif (Zn), a disintegrin sequence, a cysteine-rich region, a spacer domain and thrombospondin type1 (*TSP*) repeats and 2 *CUB* domains (*Complement subcomponents C1r/C1s; embrionic sea Urchin protein egf; and Bone morphogenic protein-1*) involved in substrate (*vWF*) recognition.

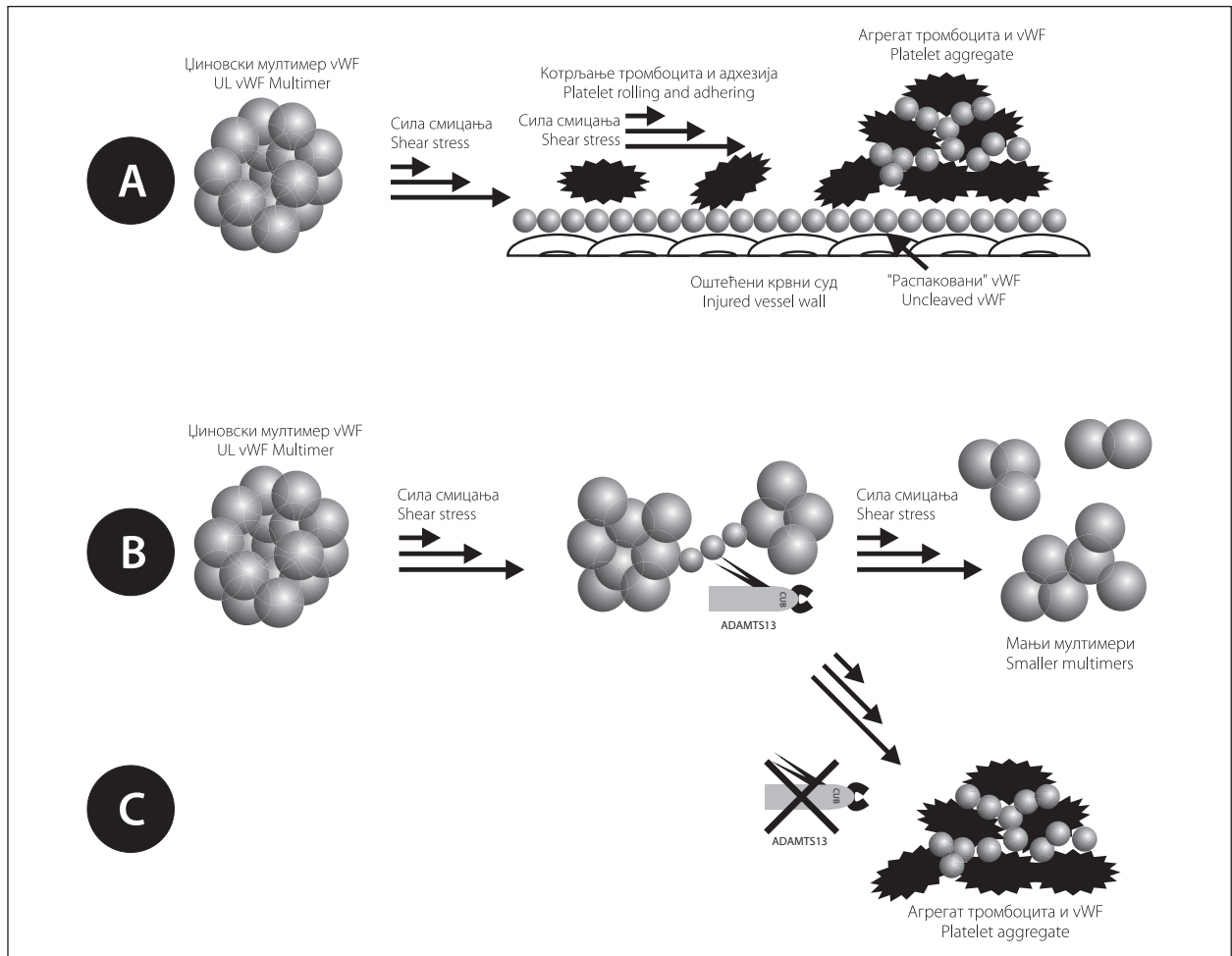


СХЕМА 3. Приказ деловања силе смицања и ADAMTS13 на процес интерреакције између vWF и тромбоцита [28].

SCHEME 3. The role of shear stress and ADAMTS13 in regulating the interreaction between vWF and platelets [28].

A: Циновски молекул vWF под дејством силе смицања на оштећеном ендотелу прелази из глобуларног облика у ланац, састављен од малих глобула, који се пружа у правцу деловања силе смицања (изглед „ниске бисера“). На овај начин су омогућени котрљање, адхезија и агрегација тромбоцита.

B: У циркулацији ADAMTS13 хидролизује молекуле vWF уколико су везна места за ензим на њима разоткривена под дејством силе смицања. У процесу хидролизе настају мањи мултимери vWF.

C: Кода изостаје ADAMTS13, циновски молекули vWF се потпуно развију, доводећи до агрегације тромбоцита у микроциркулацији.

A: Ultralarge vWF multimer (ULvWF) is unfolded by shear stress on an injured vessel wall, changing its globular conformation into a chain of small globules along the direction of shear stress.

B: In the circulation, ADAMTS13 cleaves vWF whenever its cleavage sites are exposed by shear stress. In this process, smaller multimers are generated.

C: In the absence of ADAMTS13, vWF becomes unfolded inducing formation of platelet thrombi in microcirculation.

Досада су сви описани урођени и стечени идиопатски облици ТТП били удружени с тешким недостатком ADAMTS13, док је у неким стеченим секундарним облицима ТТП забележен нормални ниво протеазе, што говори о хетерогености ТТП [16]. С друге стране, независне студије Цаија (Tsai) и Лијана (Lian) [17] и Фурлана (Furlan) и сарадника [18] удариле су темеље хипотези о аутоимуној природи ТТП. Наиме, у плазми особа оболелих од ТТП откривено је неутралишуће аутоантитело класе IgG уперено против ADAMTS13. Нагомилани, неразграђени циновски мултимери vWF доводе до стварања тромбоцитних агрегата у микроциркулацији. Антитела уперена против протеазе се привремено налазе у плазми особа оболелих од ТТП и не откривају се у фази ремисије. У серији од 25 болесника са стеченим ТТП код којих је одређиван ниво ADAMTS13 показано је да су антитела уперена против епитопа лоцираних на два

домена – спејсеру и региону богатом цистеином, што указује на то да ови домени имају улогу у разградњи vWF [19]. Налаз смањене концентрације ADAMTS13 у плазми се може наћи и у многим другим патолошким стањима, али су вредности ADAMTS13 обично веће од 5%. С друге стране, ТТП на терену трансплантације удружен је са нормалном концентрацијом ADAMTS13 [20] (Табела 1).

КЛАСИФИКАЦИЈА ТТП, УЧЕСТАЛОСТ И ЛЕЧЕЊЕ

ТТП није јединствен синдром, већ представља хетерогену болест. Постоји неколико ентитета који се разликују према непосредном узроку или покретачу, постојању аутоантитела против ADAMTS13, клиничкој слици и реаговању на примену плазме:

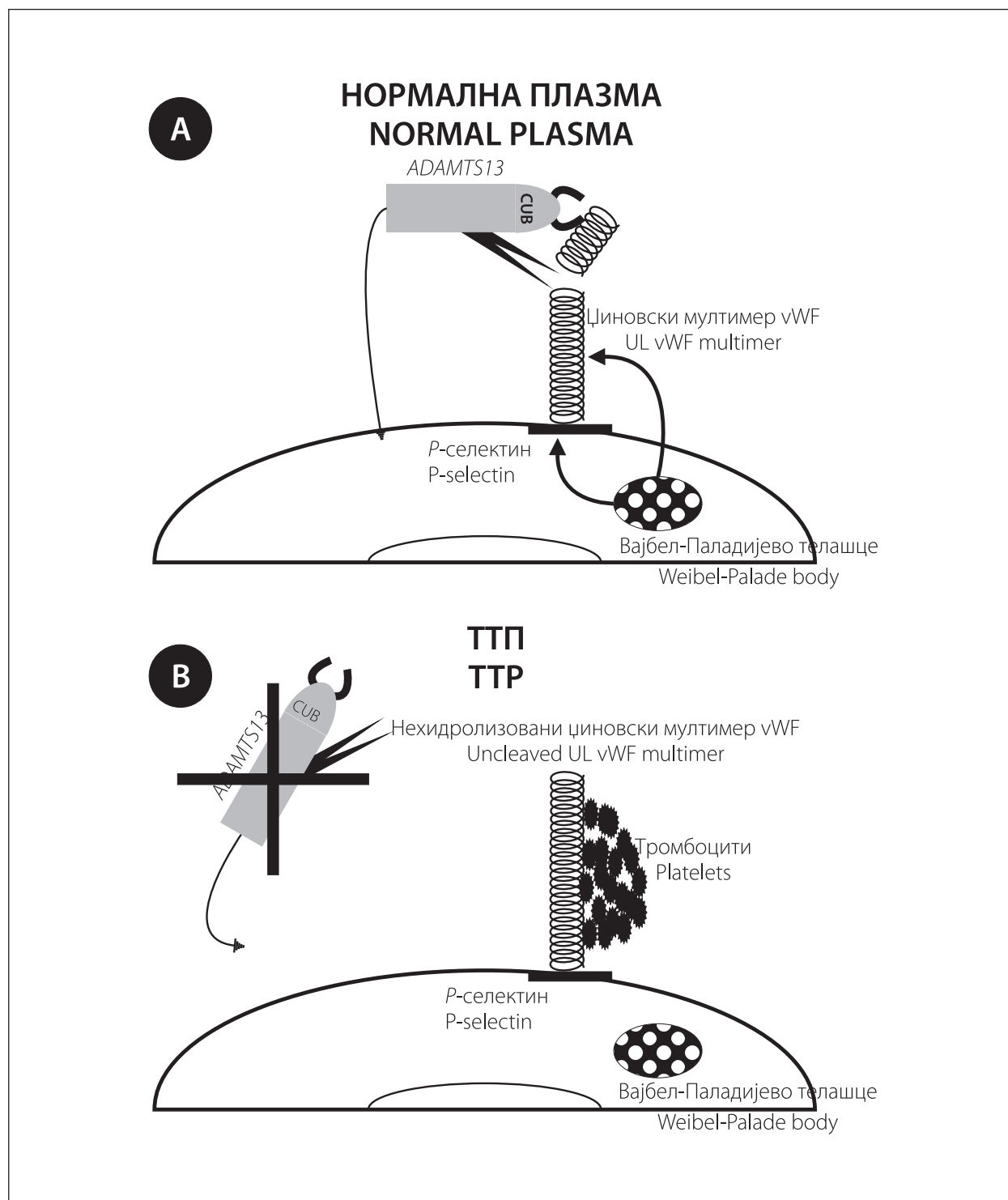


СХЕМА 4. Приказ активности ADAMTS13 у плазми здравих и плазми болесника са ТПП [15].

SCHEME 4. ADAMTS13 plasma activity in healthy individuals and TTP patients [15].

A: Код здравих особа ADAMTS13 се у плазми везује за циновске мултимере vWF, који се у виду дугих ланаца луче из стимулираних ендотелних ћелија. Циновски мултимери vWF су преко P-селектина, који се истовремено са vWF лучи из ендотелних ћелија, везани за мембрану ендотелних ћелија. Молекул ADAMTS13 се преко свог CUB домена закачи за циновски мултимер vWF и хидролизује пептидну везу Tyr842-843-Met. Мали vWF молекули, настали хидролизом, не изазивају адхезију и агрегацију тромбоцита у микроциркулацији здравих особа.

B: Изостанак или смањење концентрације (мање од 5%) ADAMTS13 код болесника са ТПП спречава правовремену хидролизу циновских мултимера vWF излучених из ендотелних ћелија. Нагомилани циновски мултимери vWF изазивају адхезију и агрегацију тромбоцита у микроциркулацији.

A: In healthy individuals, ADAMTS13 molecules from plasma attach to ultralarge vWF (ULvWF) multimers which are secreted in long strings from stimulated endothelial cells. ULvWF strings are anchored to the endothelial cells by P-selectin molecules, secreted simultaneously with vWF. ADAMTS13 molecule, attached to ULvWF via CUB domain cleave the peptide bond Tyr842-843Met. The smaller vWF forms do not induce platelet adhesion and aggregation in the microcirculation of healthy individuals.

B: Absent or reduced activity (<5%) of ADAMTS13 in TTP patients prevents ULvWF hydrolysis. Uncleaved ULvWF multimers induce platelet adhesion and aggregation.

ТАБЕЛА 1. Приказ активности *ADAMTS13* у различитим патолошким и физиолошким стањима [20].
TABLE 1. *ADAMTS13* activity in various pathological and physiological conditions [20].

Тромботичка тромбоцитопенијска пурпура <i>Thrombotic thrombocytopenic purpura</i>	Степени снижења <i>ADAMTS13</i> Degrees of <i>ADAMTS13</i> decrement	Физиолошка и патолошка стања <i>Pathological and physiological conditions</i>	Степени снижења <i>ADAMTS13</i> Degrees of <i>ADAMTS13</i> decrement
Акутни спорадични; хронични релапсирајући <i>Acute sporadic; chronic relapsing</i>	↓↓↓↓	Новорођенчад <i>Newborns</i>	↓↓↓
Секундарни у оквиру трансплантације <i>Secondary transplantation related</i>	Нормална концентрација <i>Normal concentration</i>	Старење <i>Ageing</i>	↓
Секундарни удружен са тиклопидином и клопидрогелом <i>Secondary ticlopidine and clopidrogel associated</i>	↓↓↓	Трудноћа <i>Pregnancy</i>	↓↓
Секундарни удружен с малигнитетом <i>Secondary malignancy associated</i>	↓↓↓	Запаљење <i>Inflammation</i>	↓↓↓
		Сепса <i>Sepsis</i>	↓↓↓
		Тромбоцитопенија изазвана хепарином <i>Heparin induced thrombocytopenia</i>	↓↓
Хемолитичко-уремијски синдром <i>Haemolytic uraemic syndrome</i>		Цироза <i>Cirrhosis</i>	↓↓↓
		Уремија <i>Uraemia</i>	↓↓
Акутни спорадични или хронични релапсирајући <i>Acute sporadic or chronic relapsing</i>	Нормална концентрација или ↓↓↓↓ <i>Normal concentration or ↓↓↓↓</i>	Постоперациони период <i>Postoperatively</i>	↓↓↓

- Хронични релапсирајући (фамилијарни ТТП) се обично јавља у раном детињству и одликују га епизодама ТТП предвидљиве учесталости (на 21-28 дана) [21]. Сматра се да је изазван или изостанком (мање од 5%) или постојањем нефункционалног *ADAMTS13* и повољно реагује на инфузије плазме. Последица је мутације оба алела за *ADAMTS13* на 9q14, тј. јавља се код или хомозигота или двоструких хетерозигота. Фамилијарни ТТП се може испољити први пут и у старијем узрасту с интермитентним епизодама ТТП на терену хиперсекреције циновских *vWF* из стимулисаног ендотела под дејством естрогена (трудноћа) или проинфламационих цитокина (инфекција) [2, 15, 16];
- Акутни идиопатски облик (80% свих случајева ТТП);
- Секундарна ТТП је често удружена с клиничким стањима која се описују као преципитирајући фактори, а то су најчешће трудноћа, лекови, малигнитети, инфекције, аутоимуне болести и трансплантација органа [22].

Учесталост ТТП је 3,7 оболелих на милијарду становника, а најчешће оболевају жене у тридесетим годинама [1]. Референтни центри за ТТП саопштавају да је учесталост овог обољења у сталном порасту, што се не може приписати само бољем препознавању овог синдрома [23]. ТТП се данас успешно лечи терапијским изменама плазме (ТИП), а морталитет није већи од 15% [24-27]. Наиме, овим терапијским поступком из оболелог организма се одстрањују циновски мултимери *vWF* и фактори који оштећују ендотел, а надокнађује *ADAMTS13* који недостаје.

Због непостојања стандардизованог и свима доступног теста, дијагноза ТТП се засада заснива на

клиничкој слици, лабораторијским параметрима интраваскуларне хемоллизе уз нормалне рутинске тестове хемостазе и *D*-димера [1, 2].

ТЕСТОВИ ЗА ОДРЕЂИВАЊЕ *ADAMTS13*

У светлу сазнања о кључној улози *ADAMTS13* у станку ТТП, све је већа потреба за тестом који би мерио ниво *ADAMTS13* и тиме омогућио постављање ране дијагнозе ове болести. Идеалан би био брзи тест с уским опсегом нормалних вредности *ADAMTS13* у плазми, а не са 50-175%, колико се добија садашњим тестовима [2, 14, 15]. Изразито смањење нивоа *ADAMTS13* (мање од 5%) сматра се типичним за ТТП, а све више се у литератури одомаћује нова дефиниција ТТП: „протромботичко стање у микроциркулацији изазвано изразито смањеном концентрацијом *ADAMTS13*” [2]. Наиме, одређивањем нивоа *ADAMTS13* могуће је препознати и оне болеснике са ТТП који немају ни тромбоцитопенију, ни фрагментациону анемију. Наиме, описане су три болеснице с клиничком сликом цереброваскуларног инсульта у фази опоравка од акутне епизоде ТТП, а без придружене тромбоцитопеније и анемије. Да је реч о егзацербацији ТТП доказано је на основу налаза мале концентрације *ADAMTS13* у плазми болесница и повољног одговора на ТИП [28, 29].

У савременој литератури је досад описано осам врста различитих тестова за одређивање концентрације *ADAMTS13* у плазми [30-37]. Сви тестови се изводе у две фазе: у првој се одвија протеолиза супстрата посредством *ADAMTS13* из испитиване плазме, док се у другој фази мери концентрација преосталог супстра-

та. Тестови се међусобно разликују према врсти коришћеног супстрата и денатуранта, дужини инкубације и методу откривања. Наиме, као супстрат се користе пречишћени цео молекул ν WF [30-33], рекомбинатни цео молекул ν WF [34] или делић ν WF [35-37]. Као денатумант се користе 1,5 М уреа [30, 32, 33] или 0,15 гуанидин-хлорид [31] или се, пак, не користи денатумант [35-37]. С друге стране, инкубација може трајати од 20 минута [35] до осам часова [33, 34], а као метод откривања се користе електрофореза на SDS агароза-гелу и плоакриламид-гелу, комбинована с имуноблотом [30, 31, 35], имунорадиометрија [34] и тест ELISA (ензимско имуноодређивање) [36, 37].

Како антикоагуланс EDTA (калијумова со етилендиаминотетрасирћетне киселине) спречава активност ADAMTS13, крв за тестирање се узима на цитрату, хепарину и хирудину [2, 15]. Нажалост, показано је да слободни хемоглобин, настао хемоллизом *in vivo* или *in vitro*, може инхибирати активност ADAMTS13 и тиме довести до грешке у интерпретацији резултата [38]. Због релативно дугог полуживота ADAMTS13 у плазми од 2,6 дана, трансфузије еритроцита и тромбоцита могу да доведу до повећања нивоа ADAMTS13 у плазми болесника [15].

ЗАКЉУЧАК

У погледу даљег развоја у области ТТП, неопходно је проналажење поузданог дијагностичког теста за ТТП, брзог, јефтиног, стандардизованог и једноставног за извођење и тумачење. Такође је неопходна тачна процена значаја одређивања активности ν WF протеазе, како у дијагностиковању, тако и у надгледању болесника током лечења. Наиме, корелација између нивоа ADAMTS13 и клиничке слике и тока болести засад није у потпуности разјашњена, јер има болесника с идиопатским обликом ТТП у дуготрајној стабилној ремисији, с хронично ниским нивоом ADAMTS13, као и болесника с урођеним недостатком ADAMTS13, који годинама живе без испољавања болести. Исто тако, уочена је већа стопа смртности код болесника са тежим недостатком ензима у односу на болеснике са блажим недостатком [39].

ЛИТЕРАТУРА

- George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2000; 96:1223-9.
- Tsai HM. Advances in pathogenesis, diagnosis and treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:1072-81.
- Suvajdzic Vuković N. Novi koncepti u patogenezi trombozne trombocitopenijske purpure i terapijski pristup – Moscowitzov sindrom. In: Milenković P, editor. *Novine u hematologiji II*. Beograd: Vule; 2002.
- Suvajdzic N, Pandurović R, Rajić Z, et al. Rezultati lečenja trombozne trombocitopenijske purpure i terapijski pristup – prikaz 36 bolesnika. *Vojnosanit Pregl* 2004; 61:621-7.
- Mačukanović-Golubović L, Marković D, Simonović O, Suvajdzic N. Savremeni pogled na trombotično trombocitopeničnu purpuru i hemolizno-uremijski sindrom. *Acta Fac Med Naiss* 2002; 19:128-34.
- Asada Y, Sumiyoshi A, Hayashi T, Suzumya J, Kaketani K.

- Immunohistochemistry of vascular lesion in thrombotic thrombocytopenic purpura, with special reference to factor VIII related antigen. *Thromb Res* 1985; 38:467-79.
- Lammle B, Furlan M. New insights into the pathogenesis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology. Education Program. Am Soc Hematol* 1999; 243-8.
- Wada H, Minami N, Shirakawa S. Cytokine levels in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Np R Jpn J Clin Med* 1993; 51:129-34.
- Laurence J, Mitra D. Apoptosis of microvascular endothelial cells in the pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 1997; 34:98-105.
- Tandon NN, Rock G, Jamieson GA. Anti-CD36 antibodies in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1994; 88:167-70.
- Chen YC, McLeod B, Hall ER, Wu KK. Accelerated prostacyclin degradation in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1981; 2:267-9.
- Moake JL, Rudy KC, Troll JH, et al. Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic purpura. *N Engl J Med* 1982; 307:1432-5.
- Gerritsen HE, Robles R, Lammle B, Furlan M. Partial amino acid sequence of purified von Willebrand factor-cleaving protease. *Blood* 2001; 98:1654-61.
- Wyrick-Glatzel J. Thrombotic thrombocytopenic purpura and ADAMTS13: New insights into pathogenesis, diagnosis and therapy. *Lab Med* 2004; 35:733-40.
- Sadler JE, Moake JL, Miyata T, George JN. Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology. Education Program. Am Soc Hematol* 2004; 407-23.
- Veyradier A, Obert B, Houllier A, Meyer D, Girma JP. Specific von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic microangiopathies: a study of 111 cases. *Blood* 2001; 98:1765-72.
- Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1998; 339:1585-94.
- Furlan M, Robles R, Galbusera M, et al. Von Willebrand-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic uremic syndrome. *N Engl J Med* 1998; 339:1578-84.
- Klaus C, Plaimauer B, Studt JD, et al. Epitope mapping of ADAMTS13 autoantibodies in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2004; 103:4514-9.
- Mannucci M. Thrombotic microangiopathies: thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic uremic syndrome. *Haematologica* 2003; 88:92-3.
- Upshaw JD. Congenital deficiency of a factor in normal plasma that reverses microangiopathic hemolysis and thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1978; 298:1350-2.
- Budišin Ž, Rajić Z, Suvajdzic N. Herpes zoster kao komplikacija lečenja i pokretač recidiva trombozne trombocitopenijske purpure – prikaz slučaja. *Bilt Transfuziol* 2003; 49:65-9.
- Torok TJ, Holman RC, Chorba TL. Increasing mortality from thrombotic thrombocytopenic purpura in the United States – analysis of national mortality data, 1968-1991. *Am J Hematol* 1995; 50:84-90.
- Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kickler TS. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *N Engl J Med* 1991; 325:398-403.
- Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al, and the Canadian Apheresis Study Group. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Canadian Apheresis Study Group. N Engl J Med* 1991; 325:393-7.
- Rock G, Shumak KH, Sutton DM, Buskard NA, Nair RC. Cryosupernatant as replacement fluid for plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Members of the Canadian Apheresis Group. Br J Haematol* 1996; 94:383-6.
- Suvajdzic N, Budišin Ž, Elezović I. The successful treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura with vincristine: a case report. *Haema* 2005; 8:22-8.
- Tsai HM, Shulman K. Rituximab induces remission of cerebral ischemia caused by thrombotic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 2003; 70:183-5.
- Downes KA, Yomtovian R, Tsai HM, Silver B, Rutherford C, Sarode C. Relapsed thrombotic thrombocytopenic purpura presenting as an acute cerebrovascular accident. *J Clin Apheresis* 2004; 19:86-9.
- Furlan M, Robles R, Lammle B. Partial purification and

- characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis. *Blood* 1996; 87:4223-34.
31. Tsai HM, Lian EC. Physiologic cleavage of von Willebrand factor by a plasma protease is dependent on its conformation and requires calcium ion. *Blood* 1996; 87:4235-44.
 32. Gerritsen HE, Turecek PL, Schwarz HP, Lammle B, Furlan M. Assay of von Willebrand factor (vWF)-cleaving protease based on decreased collagen binding affinity of degraded vWF: a tool for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *Thromb Haemost* 1999; 82:1386-9.
 33. Bohm M, Vigh T, Scharrer I. Evaluation and clinical application of a new method for measuring activity of von Willebrand factor cleaving metalloprotease (ADAMTS13). *Ann Hematol* 2002; 81:430-5.
 34. Obert B, Tout H, Veyradier A, Fressinaud E, Meyer D, Girma JP. Estimation of the von Willebrand factor-cleaving protease in plasma using monoclonal antibodies to vWF. *Thromb Haemost* 1999; 82:1382-5.
 35. Kokame K, Matsumoto M, Fujimara Y, Miyata T. vW73, a region from D1596 to R1668 of von Willebrand factor, provides a minimal substrate for ADAMTS13. *Blood* 2004; 103:607-12.
 36. Whitelock JL, Nolasco L, Bernardo A, Moake J, Dong JF, Cruz MA. ADAMTS13 activity in plasma is rapidly measured by a new ELISA method that uses recombinant vWF-A2 domain as substrate. *J Thromb Haemost* 2004; 2:485-91.
 37. Zhou W, Tsai HM. An enzyme immunoassay of ADAMTS13 distinguishes patients with thrombotic thrombocytopenic purpura from normal individuals and carriers of ADAMTS13 mutations. *Thromb Haemost* 2004; 91:806-11.
 38. Studt JD, Kremer-Hovinga JA, Antonine G, et al. Fatal congenital thrombotic thrombocytopenic purpura with apparent ADAMTS13 inhibitor: in vitro inhibition of ADAMTS13 activity by hemoglobin. *Blood* 2005; 105:542-4.
 39. Vesely SK, George JN, Lammle B, et al. ADAMTS13 activity in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: relation to presenting features and clinical outcomes in a prospective cohort of 142 patients. *Blood* 2003; 100:60-8.

THE ROLE OF VON WILLEBRAND PROTEASE IN AETIOPATHOGENESIS OF THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA

Nada SUVAJDŽIĆ-VUKOVIĆ

Institute of Haematology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

ABSTRACT

Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is a disseminated form of thrombotic microangiopathy characterised by thrombocytopenia, microangiopathic haemolysis, a variety of neurologic disturbances, fever and renal dysfunction. Endothelial lesion, activation of apoptosis and factors which induce platelet adhesion and aggregation could play a role in pathogenesis of TTP. Recent studies have demonstrated the inhibiting autoantibody against von Willebrand factor (vWF) cleaving protease in plasma of a great majority of TTP patients. A rare congenital deficiency of protease due to genetic mutations on both alleles has also been described. The accumulation of the ultra-large vWF multimers, due to either congenital or acquired deficiency of protease, exposed to the fluid shear stress in the microcirculation, induces formation of the platelet thrombi thus causing TTP. Cloning and synthesis of the molecular structure of protease raise the prospect for advances in diagnosis and treatment of the disease. Namely, in the absence of the inexpensive, more accurate and commonly available test,

a diagnosis is based on the diagnostic dyad: thrombocytopenia and microangiopathic haemolytic anaemia in the absence of other cause. Also, in the absence of the enzyme replacement therapy, a therapeutic plasma exchange remains a gold standard in the treatment of TTP patients. Current assay methods for vWF protease could distinguish TTP from haemolytic uraemic syndrome and other microangiopathic syndromes. All current assays differ in the substrate nature, denaturant, incubation time or the detection method.

Key words: thrombotic thrombocytopenic purpura; aetiopathogenesis; von Willebrand factor–cleaving protease

Nada SUVAJDŽIĆ-VUKOVIĆ
Institut za hematologiju
Klinički centar Srbije
Dr Koste Todorovića 2, 11000 Beograd
Tel.: 011 244 5720
E-mail: nvukovic@eunet.yu

ГРАДСКА БУКА И ИНФАРКТ МИОКАРДА КОД СТАНОВНИШТВА

Горан БЕЛОЈЕВИЋ¹, Бранко ЈАКОВЉЕВИЋ¹, Весна СТОЈАНОВ²,
Катарина ПАУНОВИЋ¹, Јелена ИЛИЋ¹

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

²Институт за кардиоваскуларне болести, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Нова истраживања су указала на повезаност излагања градској буци и настанка инфаркта миокарда код изложеног становништва. Јавноздравствени значај ових налаза проистиче из чињенице да је од 20% становништва (у Европи) до 31% (у Јапану) изложено истоветним нивоима буке изнад 65 dB(A), који се, према критеријумима OECD, сматрају „црним акустичким зонама“. У проспективним епидемиолошким студијама процењено је да је ризик за настанак инфаркта миокарда у овим градским зонама од 1,1 до 1,5. У истраживањима у којима се као индикатор излагања користило субјективно ометање буком, интервал релативних ризика за инфаркт миокарда био је 0,8-2,7 код особа с високим степеном ометања буком.

Кључне речи: градска бука; инфаркт миокарда; градско становништво

УВОД

Савремена медицинска наука усредсређује се на истраживање фактора ризика за настанак инфаркта миокарда, јер је ова болест најчешћи узрок морталитета становништва развијених земаља [1]. Истовремено, интензиван индустријски развој и урбанизација утицали су на то да саобраћајна бука у градовима постане доминантан еколошки проблем [2]. Чак и у земљама са веома развијеном еколошком свешћу, попут Шведске, више од два милиона становника (40%) изложено је истоветним нивоима друмско-саобраћајне буке преко 55 dB(A) 24 часа, што је гранична вредност за стамбене зоне града [3]. Стога градско становништво придаје буци велики значај, сврставајући га, бар према анкетама, у сам врх ранг-листе еколошко-здравствених чинилаца, одмах уз загађење воде и ваздуха [4].

У новој научној литератури објављена су истраживања која су указала на повезаност излагања градској буци и инфаркта миокарда, а јавноздравствени значај ових налаза проистиче из чињенице да је значајни део популације (од 20% у Европи до 31% у Јапану) изложен еквивалентним нивоима буке изнад 65 dB(A), који се, према критеријумима OECD, сматрају „црним акустичким зонама“ [5]. Децибел (dB) је јединица за ниво јачине звука, А је ознака за филтер инструмента којим се микрофон, као рецептор звука осетљивости за поједине фреквенције, максимално приближава људском уву, а одговарајући ниво звука је непроменљиви ниво који би, према енергетској вредности, био једнак датом звуку променљивог нивоа. Процењује се да се 2-3% случајева исхемијске болести срца у општој популацији може приписати буци уколико је хипотеза о повезаности буке и настанка инфаркта миокарда тачна [6].

ПАТОФИЗИОЛОШКА ОСНОВА

Патогенетски концепт којим се повезују бука и инфаркт миокарда заснован је на општем моделу стреса.

Бука као стресор стимулише ретикуларну формацију, хипоталамо-хипофизо-надбубрежну осовину, срж надбубрежне жлезде и симпатички нервни систем. Последиčno долази до повећања лучења циркулишућих стресних хормона: АСТН, кортизола, адреналина и норадреналина, који су од кључног значаја у регулацији коронарне циркулације [7]. Овај неуроендокрини потицај утиче на хуморално и метаболичко стање организма с ефектом на биолошке факторе ризика за исхемијску болест срца: артеријски крвни притисак [8], липидемију, факторе згрушавања крви, гликемију и однос магнезијума и калцијума у крви [9, 10]. Постоји много фактора који синергистички делују са буком у изазивању стресних реакција организма: хладноћа [11], недовољан унос магнезијума [12], никотин, кофеин [13], пренасељеност [14], или бука делује индиректно ометањем концентрације, комуникације и спавања [15].

ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ ДОКАЗИ

У експериментима на људима индустријска бука нивоа изнад 95 dB(A) *Leq* без личне заштите против буке изазива двоструко повишење уринске екскреције норадреналина у односу на излагање истој буци уз ношење антифона чија је изолациона моћ 13 dB(A) [16]. Екскреција норадреналина је посебно повишена код особа које имају низак садржај магнезијума у еритроцитима. Ако се ове особе експериментално излажу високим нивоима за њих неуобичајене буке, уочава су повећана екскреција магнезијума и повишење укупног холестерола у серуму [17].

У експерименту излагања пса буци сатног аларма нивоа од 75 dB у току три минута показано је да долази до значајног повећања концентрације „стресних хормона“ у плазми, и то прво адреналина и норадреналина (после један минут), затим АСТН (после пет минута) и најзад кортизола (после 12 минута) [18].

О значају стреса у патогенези оштећења миокарда говоре експерименти с изазваним повишењем кортизола у плазми 24-часовном имобилизацијом свиња.

Електронском микроскопијом доказан је настанак микротраума у миокарду праћених смањењем митохондријског АТП и повишењем концентрације слободних радикала [19]. Инфузија катехоламина здравим псима доводи до значајног снижења миокардијалног АТП [20], а ефекат адреналина и норадреналина испољава се и на изазивање коронарног артеријског спазма услед инфлуksа јона калцијума у глатку мускулатуру артерија изазваних повишењем цикличног аденозин 3',5'-монофосфата и тромбосана [21]. Електрокардиографским испитивањем пацова после једночасовног излагања континуираној буци нивоа од 100 dB(A) забележена је елевација ST сегмента изазвана исхемијом миокарда [22].

Бука има посебно изражен вазоконстрикторни ефекат на глатку мускулатуру артерија пацова уколико је праћена недостатком магнезијума и повећањем односа калцијума и магнезијума у ћелијама [23]. Ова електролитна неравнотежа у корист калцијума доводи до убрзаног старења миокарда, што је потврђено и патохистолошким и биохемијским анализама миокарда особа умрлих од акутног инфаркта миокарда [24]. С друге стране, када су пацови исхраном добијали оптималне количине магнезијума, стресни ефекти буке нивоа од 92 dB нису запажени ни после 12 недеља излагања [25].

За разлику од експеримената на животињама, у експериментима на људима се чешће јавља физиолошко прилагођавање на акутно излагање високим нивоима буке, што указује на значајну улогу кортекса мозга у стресу. Периферна вазоконстрикција која је редовно присутна при излагању људи буци може бити удружена са хиподинамским ефектом у виду сниженог систолног волумена, па може изостати хипертензивни ефекат буке [26].

ЕПИДЕМИОЛОШКИ ДОКАЗИ

У свеобухватном прегледу епидемиолошких истраживања о градској буци и инфаркту миокарда становништва, Бабиш (*Babisch*) [27] је закључио да проспективне студије указују на значајно повећање ризика за настанак инфаркта миокарда при истоветним нивоима буке изнад 65 dB(A), с интервалом ризика од 1,1 до 1,5. У истраживањима у којима се као индикатор излагања користило субјективно ометање буком, интервал релативних ризика за инфаркт миокарда био је 0,8–2,7. Метаанализа најважнијих досадашњих студија пресека потврдила је да излагање саобраћајној буци значајно повећава ризик за настанак исхемијске болести срца и инфаркта миокарда. При том је авионска бука у бољој корелацији с исхемијском болешћу, мада разлике нису статистички значајне [28].

У новим прегледним чланцима је при процени доказа о повезаности између комуналне буке и исхемијске болести срца коришћен метод Међународне агенције за истраживање рака [29]. У већини ових чланака докази су процењени као „довољни”, али узрочност између излагања буци и инфаркта није научно доказана, јер утицаји случајног догађаја, пристрасности и збуњујућих чинилаца нису искључени са прихватљивим поверењем [30, 31]. Међутим, методолошки ква-

литет ових студија, конзистентност налаза, односи доза–одговор, усаглашеност са новијим студијама у радној средини и биолошка основа дају подршку могућој узрочној интерпретацији налаза [32].

У епидемиолошкој студији спроведеној у Панчеву показано је да су мушкарци који су веома ометени градском буком под повишеним ризиком од инфаркта миокарда (1,7 са 95-процентним интервалом поверења 1,0–2,9) у односу на становнике са малим субјективним ометањем буком. Одговарајући ризик код жена био је мањи и без статистичке значајности [33]. Поставља се питање да ли су у овом случају мушкарци с високим степеном ометања буком склони инфаркту или су они који су оболели од инфаркта миокарда субјективно осетљивији на буку. Надаље, не може се искључити ни пристрасност у одговорима, јер су и независно и зависно обележје процењивани субјективно. У другим студијама утврђени релативни ризици за инфаркт миокарда код особа ометених великом буком били су од 0,8 [34], затим 1,04 [35], па до 1,25 [36] у односу на становништво са slabим ометањем буком, али ови налази били су без статистичке значајности.

У анамнестичкој студији у Берлину упоређивани су испитаници који су болнички лечени због акутног инфаркта миокарда са болесницима леченим од херније, струме, обољења колона и ректума, или акцидентата. Код мушкараца је уочено линеарно повећање ризика за настанак инфаркта миокарда са повећањем нивоа буке. Тако су мушкарци који су живели у улицама са просечним нивоом преко 70 dB(A) имали релативни ризик од 1,27 у поређењу са онима који су живели у улицама са нивоима буке мањим од 60 dB(A). Код жена није утврђен значајан утицај нивоа буке на инфаркт миокарда. Можда су физиолошке реакције које контролише аутономни нервни систем мање изражене код жена него код мушкараца [37]. У другим берлинским студијама (две анамнестичке и једна студија пресека) показано је да становање у улицама са дневним нивоима буке преко 70 dB(A) може бити у вези са повећањем ризика за настанак исхемијске болести срца од 1,1 до 1,3 [38].

У десетогодишњој кохортној студији спроведеној у Јужном Велсу и Енглеској испитана је хипотеза да је дуготрајна изложеност друмскосаобраћајној буци узрок исхемијске болести срца и да значајно повећава ризик за њен настанак. Истраживање је урађено на групама од 2.512 и 2.348 средовечних мушкараца. У кохорти мушкараца који су надгледани током шест година, при чему је у обзир узета оријентисаност собе и навике у погледу отварања прозора, релативни ризик за настанак исхемијске болести срца био је 1,3. У подгрупи мушкараца који су надгледани током 15 година, релативни ризик се повећао на 1,6 [39].

ЗАКЉУЧАК

Довољно је експерименталних и епидемиолошких доказа који говоре о томе да се градска бука нивоа изнад 65 dB(A) може повезати с настанком инфаркта миокарда код изложеног становништва. Ово треба имати у виду у процени јавноздравственог знача-

ја мера које се предузимају у контроли и смањењу нивоа градске буке.

НАПОМЕНА

Рад је проистекао из пројекта „Комунална бука и артеријски притисак деце“, чије је финансирање помогло Министарство за науку и заштиту животне средине Републике Србије (2006-2011. године, уговор број 145013).

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO Regional Office Europe. Overview of the environment and health in Europe in the 1990s. Document EUR/ICP/EHCO 02 02 05. Copenhagen: World Health Organization; 1999.
2. Quis D. Exposure to nocturnal road traffic noise: Sleep disturbance and its after effects. *Noise Health* 1999; 1(4):11-36.
3. The National Board of Health and Welfare, Institute of Environmental medicine, Karolinska Institute Stockholm, Sweden, Department of Environmental Health, Stockholm country council, Stockholm, Sweden. Swedish National Environment – Health Report. Stockholm; 2001.
4. Belojević G. Komunalna buka i zdravlje: stanje u svetu i perspektive. *Ecologica* 2000; 7(1):34-8.
5. Berglund B, Lindvall T, Schwela DH, editors. Guidelines for community noise. Geneva: World Health Organization; 1999.
6. Neus H, Boikat U. Evaluation of traffic noise-related cardiovascular risk. *Noise Health* 2000; 2(7):65-78.
7. Belojević G. Dejstvo buke na lučenje ACTH, kortizola i kateholamina. *Arh Hig Rada Toksikol* 1985; 36(4):411-8.
8. Belojević G, Slepčević V, Stojanov V, Jakovljević B. Gradska buka i arterijska hipertenzija. *Vojnosanit Pregl* 2005; 62(6):461-5.
9. Maschke C, Rupp T, Hecht K. The influence of stressors on biochemical reactions – a review of present scientific findings with noise. *Int J Hyg Environ Health* 2000; 203(1):45-53.
10. Babisch W. The Noise/stress concept, risk assessment and research needs. *Noise Health* 2002; 4(16):1-11.
11. Heroux O, Peter D, Heggveit A. Long-term effect of suboptimal dietary magnesium on magnesium and calcium contents of organs, on cold tolerance and on lifespan, and its pathological consequences in rats. *J Nutr* 1977; 107(9):1640-52.
12. Gunther T, Ising H, Merker HJ. Kollagengehalt im Rattenherzen bei chronischem Mg- Mangel und Stress. *J Clin Chem Clin Biochem* 1978; 16(5):293-7.
13. Nawroth H. Stresswirkungen von Lärm in Kombination mit Magnesiummangel, Coffein und Nikotin. Dissertation. Berlin: Institut für Wasser, Boden und Lufthygiene des Bundesgesundheitsamtes; 1984.
14. Henry JP, Stevens PM. Stress, health and social environment. New York: Springer; 1977.
15. Ising H, Babisch W, Kruppa B. Noise-induced endocrine effects and cardiovascular risk. *Noise Health* 1999; 1(4):37-48.
16. Ising H, Günther T, Havestadt C, et al. Blutdrucksteigerung durch Lärm am Arbeitsplatz. Bremerhaven: Wirtschaftsverlag; 1980.
17. Ising H, Dienel D, Günther T, Havestadt C. Health effects of traffic noise. *Int Arch Occup Environ Health* 1980; 47(2):179-90.
18. Engeland WC, Miller P, Gann DS. Pituitary-adrenal and adrenomedullary responses to noise in awake dogs. *Am J Physiol* 1990; 258(3 Pt 2):R672-7.
19. Ceremuzynski L, Barcikowski B, Lewicki J, et al. Stress induced injury of pig myocardium is accompanied by increased lipid peroxidation and depletion of mitochondrial ATP. *Exp Pathol* 1991; 43(3-4):213-20.
20. Ceremuzynski L, Herbaczynska-Cedro K, Broniszewska-Ardelt B, et al. Evidence for the detrimental effect of adrenaline infused to healthy dogs in doses imitating spontaneous secretion after coronary occlusion. *Cardiovasc Res* 1978; 12(3):179-89.
21. Ceremuzynski L. Hormonal and metabolic reactions evoked by acute myocardial infarction. *Circ Res* 1981; 48(6 Pt 1):767-76.
22. Zhao YM, Liu SJ, Zhang SZ. Effects of short term noise exposure on the changes of heart rate and ECG ST segment in male rats. *Chinese Journal of Pharmacology and Toxicology* 1990; 4:1-5.
23. Altura BM, Altura BT, Gebrewold A, Ising H, Gunther T. Noise-induced hypertension and magnesium in rats: relationship to microcirculation and calcium. *J Appl Physiol* 1992; 72(1):194-202.
24. Elwood PC, Sweetnam PM, Beasley WH, Jones D, France R. Magnesium and calcium in the myocardium: cause of death and area differences. *Lancet* 1980; 2(8197):720-2.
25. Ising H, Nawroth T, Günther T. Accelerated ageing of rats by Mg deficiency and noise stress. *Magnesium Bulletin* 1981; 2:142-5.
26. Belojevic G, Stojanov V, Jakovljevic B. Thoracic electrical bioimpedance monitoring of cardiovascular effects of noise. In: Prasher D, editor. Noise pollution and health. London: Noise Research Network Publications; 2003. p.77-80.
27. Babisch W. Traffic noise and cardiovascular disease: epidemiological review and synthesis. *Noise Health* 2000; 2(8):9-32.
28. Van Kempen EE, Kruize H, Boshuizen HC, Ameling CB, Staatsen BA, de Hollander AE. The association between noise exposure and blood pressure and ischemic heart disease: a meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2002; 110(3):307-17.
29. International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1987. Vol. 1 to 42, Suppl. 7.
30. Passchier-Vermer W, Passchier WF. Noise exposure and public health. *Environ Health Perspect* 2000; 108(Suppl 1):123-31.
31. Porter ND, Flindell IH, Berry BF. Health effects-based noise assessment methods: a review and feasibility study. NPL Report, CMAM 16. Teddington: National Physical Laboratory; 1998.
32. Neus H, Boikat U, Manikowsky SV, Tesseraux I. Quantitative risk assessment in environmental health policy: The example of road traffic. *Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie* 1994; 25:312-8.
33. Belojevic G, Saric-Tanaskovic M. Prevalence of arterial hypertension and myocardial infarction in relation to subjective ratings of traffic noise exposure. *Noise Health* 2002; 4(16):33-7.
34. Lercher P. Transitverkehrs-Studie Teil 1. In: Auswirkungen des Straßenverkehrs auf Lebensqualität und Gesundheit. Transitstudie – Sozialmedizinischer Teilbericht. Bericht an den den Tyroler Landtag [in German]. Innsbruck: Amt der Tyroler Landesregierung; 1992.
35. Bellach B, Dortschy R, Müller D, Ziese T. Gesundheitliche Auswirkungen von Lärmbelastung – Methodische Betrachtungen zu den Ergebnissen dreier epidemiologischer Studien [in German]. *Bundesgesundhbl* 1995; 38:84-9.
36. Wiens D. Verkehrslärm und kardiovaskuläres Risiko. Eine Fall-Kontroll studie in Berlin (West). PhD Thesis [in German]. Berlin: Institut für Wasser, Boden und Lufthygiene des Bundesgesundheitsamtes; 1995.
37. Babisch W, Beule B, Schust M, Kersten N, Ising H. Traffic noise and myocardial infarction. *Epidemiology* 2005; 16(1):33-40.
38. Babisch W, Ising H, Kruppa B, Wiens D. The incidence of myocardial infarction and its relation to road traffic noise – the Berlin case-control studies. *Environ Int* 1994; 20(4):469-74.
39. Babisch W, Ising H, Gallacher JEJ, Sweetnam PM, Elwood PC. Traffic noise and cardiovascular risk: the Caerphilly and Speedwell studies, third phase – 10 year follow up. *Arch Environ Health* 1999; 54(3):210-6.

URBAN NOISE AND MYOCARDIAL INFARCTION IN THE POPULATION

Goran BELOJEVIĆ¹, Branko JAKOVLJEVIĆ¹, Vesna STOJANOV², Katarina PAUNOVIĆ¹, Jelena ILIĆ¹

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

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

ABSTRACT

Recent studies have pointed out a relation between urban noise and the occurrence of myocardial infarction in population. Public health importance of these results derives from the fact that 20% of the European population and 31% of the Japanese are exposed to equivalent noise levels exceeding 65 dBA, considered as "black acoustic zones" according to OECD criteria. Prospective epidemiological studies have found relative risks for myocardial infarction in these urban zones from 1.1 to 1.5. In studies with noise annoyance as an exposure indicator, interval of relative risks for myocardial infarction has been from

0.8 to 2.7 for persons with high degree of noise annoyance compared to those without noise disturbance.

Key words: noise; myocardial infarction; urban population

Goran BELOJEVIĆ
Kej oslobođenja 65, 11080 Zemun
Tel.: 011 611 340
Faks: 011 3612 762
E-mail: gogibel@eunet.yu

* Рукопис је достављен Уредништву 10. 3. 2006. године.

НОВА МЕЂУНАРОДНА КЛАСИФИКАЦИЈА ФУНКЦИОНИСАЊА, НЕСПОСОБНОСТИ И ЗДРАВЉА

Gerold STUCKI¹, Милош МАКСИМОВИЋ², Драгана ДАВИДОВИЋ², Јагода ЈОРГА²

¹Одсек за физикалну медицину и рехабилитацију, Универзитет у Минхену, Немачка;

²Институт за хигијену и медицинску екологију, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Нова међународна класификација Светске здравствене организације функционисања, неспособности и здравља (*ICF*) је-сте покушај да се пружи целовита слика здравља са биолошког, индивидуалног и друштвеног аспекта. Овај приступ се дефинише као мултидисциплинарно и интердисциплинарно управљање функционисањем и здрављем појединца. Нова класификација се тренутно испитује у неколико центара у 32 земље и обухвата 12 болести. Институт за хигијену и медицинску екологију Медицинског факултета у Београду је један од њих, као центар за испитивање применљивости ове класификације на гојазним болесницима. Циљ ове студије је могућност примене *ICF* који се заснива на верзијама тренутно коришћених инструмената и развој кључних група у оквиру *ICF*. Нови језик *ICF* представља новину у превентивном и рехабилитационом приступу болеснику. Примена ове класификације би требало да побољша комуникацију између болесника и професионалног особља задуженог за њихово укупно здравље, али и да повећа степен комуникације међу стручњацима.

Кључне речи: Светска здравствена организација; Међународна класификација функционисања, неспособности и здравља

УВОД

Тренутно постоје два основна идејна концепција-ска оквира на пољу неспособности: међународна класификација оштећења, неспособности и хендикеп (*ICIDH – International Classification of Impairment, Disability and Handicap*) [1] и „функционално ограничење”, тзв. Нагијев (*Nagi*) [2] оквир. Према *ICIDH*, четири основна појма су: болест, оштећење, неспособност и хендикеп. Према Нагијевом оквиру, четири кључна појма су: патологија, оштећење, функционално ограничење и неспособност. За разлику од *ICIDH*, уз Нагијев оквир није постојала никаква класификација. Оба идејна оквира праћена су како позитивним, тако и негативним критикама, те веома често међусобно поређена.

Градећи себе на идејним оквирима *ICIDH* и Нагија, Комисија за национални програм превенције неспособности Сједињених Америчких Држава развила је нов модел који наглашава интеракцију између процеса онеспособљавања, квалитета живота и индивидуалних фактора ризика [3]. Управо интеракција између елемената неспособности и фактора ризика, укључујући и средину (физичку и социјалну), начина живота и понашања и биолошких фактора представља суштину превентивно-рехабилитационог гледишта. Међутим, док је интеракција контекстуалних фактора у процесу онеспособљавања привлачила пажњу, оквир је поново постао једносмеран у смислу процеса онеспособљавања, од оштећења до неспособности.

Тренутно важећи оквир неспособности – према Међународној класификацији функционисања, неспособности и здравља (*ICF*) Светске здравствене организације [4] – тежи ка синтези, пружајући тиме јединствени поглед на различита виђења здравља, и то из биолошке, индивидуалне и друштвене перспективе. Он посебно истиче „коцкице” у грађењу специфичних модела, концентришући се на детаљ-

није аспекте. Однос између компонената је сада двосмеран. *ICF* је узела у обзир критике на рачун претходних идејних оквира и последњих година свој развој заснива на ставовима опште прихваћеним широм света. Због свега наведеног, *ICF* има изгледа да постане међународно прихваћени идејни оквир за опис нивоа функционисања и здравља појединаца укључених у рехабилитацију. Стога, одобрење нове међународне класификације функционисања, неспособности и здравља или *ICF* (раније: Међународна класификација оштећења, неспособности и хендикеп или *ICIDH*) из маја 2001. године представља велики корак у превентивном приступу.

Успех ове класификације зависиће од неколико фактора. Прво, класификација мора да се подведе под виђења других, потенцијално конкурентних, приступа мерења који се тренутно користе у медицини. Друго, успех *ICF*, која треба да послужи као глобално договорени језик за опис, класификовање и мерење људског функционисања у концепту укупног здравља, зависи од пријема у пракси. Критично ће бити и питање свеобухватности *ICF* у решавању потешкоћа у рехабилитационој медицини, као и питање компатибилности с актуелним мерама које се користе у разним областима медицине, као и њена изводљивост.

АКТУЕЛНИ ПРИСТУПИ МЕРЕЊУ ФУНКЦИОНИСАЊА, НЕСПОСОБНОСТИ И ЗДРАВЉА

Постоје три концепцијска приступа за описивање и мерење „функционисања и здравља”: мерни инструменти, класификације и методи вредновања. Методе вредновања, као што су „стандардна спекулација”, корисност и добра воља, типично се користе само у истраживачке сврхе, док, уопште узев, нису битни за практичну примену. За разлику од њих, и класифика-

ције и инструменти мерења здравственог стања потенцијално су корисни за праксу. Оба приступа су се развила одвојено и мало шта их повезује. Када је о инструментима реч, актуелни мерни инструменти углавном су се развили на основу „стања”, а не на основу „функционално оријентисаног угла гледања”.

Насупрот идејном оквиру *ICIDH*, већина земаља не користи класификацију која прати *ICIDH* у свакодневној пракси, а ни у истраживачке сврхе. Одобравање *ICF* од стране Скупштине Светске здравствене организације маја 2001. године представља значајан догађај који је требало да покрене вишеструки развој у области превенције и укупног здравља. Важно је нагласити да је класификација засад одобрена само у сврху огледа на терену.

Успех *ICF* зависиће од компатибилности с актуелним мерењима која се користе у многим областима медицине. Усаглашеност *ICF* с актуелним мерењима може лако да се посматра поређењем подударних елемената. Захваљујући продуктивном развоју мера здравственог стања, сада постоје „конкурентни” инструменти у многим областима. Они се често не подударају по питању важних области и начинима њиховог мерења. Код анкилозног спондилитиса, на пример, један инструмент мери да ли болесник има потешкоћа при обувању ципела или навлачењу панталона, а други широко распрострањени инструмент мери тешкоће код навлачења чарапа или хулахопки без помоћи и помагала [5]. Код *ICF* одговарајуће области су „облачење – свлачење одеће” и „обување – изување обуће”. Оно што је важније, биће значајно и то како резултати које даје одређени инструмент оцењивања могу схематски да се прикажу у сродству са квалификаторима коришћеним у *ICF*, како би се истакли ниво, односно величина неког проблема у свакој компоненти или ниво до којег фактор окружења представља помоћ или препреку. Када се даје схематски приказ резултата, у обзир се морају узети концепцијске разлике међу квалификаторима. *ICF* мери или учинак у реалном животу или способност (са помоћи или без ње), и то типично приликом тестирања током рехабилитације. Оно што се мора додатно утврдити јесте како се степеновање помоћи одражава на учинак и способност.

Јасно је да постоји потреба за међународно признатим оквиром за описивање функција, неспособности и здравља. Схематски приказ елемената конкурентних инструмената за тренутно доступну *ICF* асоцира на претварање бројних страних валута у једну општеприхваћену валуту. Развој *ICF* који се заснива на верзијама тренутно коришћених инструмената такође вреди очекивати, што указује и на могућност поређења података. Стога је неопходно развити приступе који су уједно и свеобухватни и применљиви. Могуће решење лежи у повезивању *ICF* са стањима или контекстуалним ситуацијама Десете ревизије Међународне класификације болести (*ICD-10*) и у дефинисању ужег избора кључних група области битних за одређена стања (на пример, мождани удар, гојаност, шећерна болест) [6-8] или ситуација (на пример, интензивна нега и рана рехабилитација) [9]. Да би се омогућило поређење здравствених стања, општа централна група области која би представљала управо

најбитније области може да допуни централне групе које су оријентисане ка стању или контексту.

МОГУЋ ПРИСТУП ЗА ПРИМЕНУ *ICF* У ПРАКСИ

Централне групе засноване на одређеном стању морају да укључе најмањи могући број области да би биле практичне, али и онолико колико год је потребно области да би се у довољној мери покрио свеобухватно прототипски распон ограничења у функционисању и здрављу који се среће код одређених стања. Општа централна група исто тако мора да садржи најмањи могући број области да би била практична, али и довољно, тј. колико год је потребно области да би се у довољној мери свеобухватно покрио општи распон ограничења у функционисању и здрављу који се среће код већине стања. Општа централна група ће настојати да пажњу усмери на области у оквиру компоненте „активност и ангажман”, као и у оквиру компоненте везане за окружење. Само општа централна група омогућава поређење оптерећења у оквиру неке болести кроз разна стања.

Пошто оба типа централних група користе исти језик, код њих може доћи и до преклапања, чиме се може смањити укупан број области на којима треба инсистирати. У случају коморбидитета може се применити и више од једне централне групе засноване на стању. Мада функционисање и здравље нису само последица неког стања, они су ипак у вези са стањем. Та веза је и послужила као основ за развој разних инструмената за мерење здравственог стања које се заснива на самом стању.

Научно засноване централне групе оријентисане ка стању тренутно се развијају у оквиру заједничког пројекта Универзитета у Минхену и Група за класификацију, оцену, истраживања и терминологију (*CAS*) при Светској здравственој организацији, који финансирају Немачко министарство просвете и развоја и Немачко удружење за пензијско-инвалидско осигурање. На основу прелиминарних студија које се ослањају на емпиријске податке, Делфи анализе и систематске прегледе, биће дефинисан спектар прототипских области у оквиру мишићно-костне, интерне медицине и неурологије, као и код болних стања. Предложене области ће затим представити, размотрити и дефинисати у номиналном групном процесу група међународних стручњака, међу којима ће бити и болесници, здравствени радници и лекари. Применљивост, поузданост, ваљаност и осетљивост поменутих централних група биће потом тестиране у оквиру заједничке студије у неколико центара на 3.000 испитаника [10].

ICF ће умногоме утицати на истраживање у домену превенције и рехабилитације. Тренутни инструменти за оцењивање биће поново размотрени или модификовани, како би били компатибилни са *ICF*. Док су многи од тренутно коришћених инструмената развијени на основу виђења усмереног на стање болесника, сада је приметан развој функционално оријентисаних инструмената оцењивања за поједина стања, ситуације на пољу здравствене неге, старосне групе,

ниво учинка итд. Елементи *ICF* су основ за истраживање њихових интеракција који ће водити ка бољем разумевању функционисања, неспособности и здравља. И, што је најважније, ти елементи представљају практични оквир за стварање лонгитудиналних прогностичких студија о негативним и позитивним факторима повезаним с функционисањем и здрављем лица са специфичним стањем или у неком специфичном контексту [11].

Конечно, *ICF* ће користити и здравствене установе и осигуравајуће куће, и то на разне начине. Он ће, на пример, служити за давање стручног мишљења, за вођење предмета, извештавање и статистике у здравству, обезбеђивање квалитета и постављање репера, планирање здравствене неге и управљање. *ICF* ће се можда користити и за развој будућих платних система.

ЗАКЉУЧАК

Нови *ICF* је значајан догађај за превентивну и рехабилитациону медицину. Очекује се да у будућности утиче на практично све аспекте превентивне и рехабилитационе праксе, истраживања и здравствене политике.

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO, ICIDH. International Classification of Impairments, Disabilities and Handicaps. Geneva: WHO; 1980.
2. Nagi SZ. A study in the evaluation of disability and rehabilitation potential: concepts, methods, and procedures. American Journal of Public Health 1964; 54:1569-79.
3. Pope AM, Tarlov AR. Disability in America: Toward a National Agenda for Prevention. Washington: National Academy Press; 1991.
4. WHO. International Classification of Functioning, Disability and Health: ICF Geneva: WHO; 2001.
5. Ruof J, Sangha O, Stucki G. Comparative responsiveness of 3 functional indices in ankylosing spondylitis. J Rheum 1999; 26:1959-63.
6. Geyh S, Cieza A, Stucki G, et al. ICF Core Sets for stroke. J Rehabil Med 2004; 44:135-41.
7. Stucki A, Daansen P, Stucki G, et al. ICF Core Sets for obesity. J Rehabil Med 2004; 44:107-13.
8. Ruof J, Cieza A, Stucki G, et al. ICF Core Sets for diabetes mellitus. J Rehabil Med 2004; 44:100-6.
9. Grill E, Ewert T, Chatterji S, Kostanjsek N, Stucki G. ICF Core Sets development for the acute hospital and early post-acute rehabilitation facilities. Disabil Rehabil 2005; 27(7-8):361-6.
10. Stucki G, Cieza A, Ewert T, Kostanjsek N, Chatterji S, Üstün TB. Application of the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) in clinical practice. Disabil Rehabil 2002; 24:281-2.
11. Stucki G. International Classification of Functioning, Disability, and Health (ICF): a promising framework and classification for rehabilitation medicine. Am J Phys Med Rehabil 2005; 84(10): 733-40.

Jagoda JORGA
Institut za higijenu i medicinsku ekologiju
Medicinski fakultet
Dr Subotića 8, 11000 Beograd
Tel.: 011 3612 762
E-mail: jorgaj@afrodita.rcub.bg.ac.yu

NEW INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF FUNCTIONING, DISABILITY AND HEALTH

Gerold STUCKI¹, Miloš MAKSIMOVIĆ², Dragana DAVIDOVIĆ², Jagoda JORGA²

¹Department of Physical Medicine and Rehabilitation, University of Munich, Munich, Germany;

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

ABSTRACT

The WHO International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) provides a coherent view of health from a biological, individual and social perspective. This view may be defined both as multi- and interdisciplinary management of one's functioning and health. This new classification is currently being assessed in multiple centres in 32 countries, on 12 health conditions. The Institute of Hygiene and Medical Ecology, School of Medicine, University of Belgrade, is one of them, serving as the centre where the classification is being tested in obese population. The objective of this paper is to provide information needed for further development and practical application of this classification in various health conditions. The new language of ICF is an exciting landmark event for preventive medicine and rehabilitation. It may lead to a stronger position of rehabilitation within the medical community, change multiprofessional communication and improve communication between patients and health professionals.

Key words: World Health Organization; International Classification of Functioning, Disability and Health

INTRODUCTION

There have been two major conceptual frameworks in the field of disability: the international classification of impairment, disability and handicap (ICIDH) [1] and the "functional limitation", or "Nagi" framework [2]. In the ICIDH, the four concepts are disease, impairment, disability and handicap. In the Nagi framework, the four concepts are pathology, impairment, functional limitation and disability. In contrast to the ICIDH, the Nagi framework is not accompanied by a classification. Both frameworks have received both positive and negative reviews and have been compared extensively.

Building in the conceptual frameworks of the ICIDH and Nagi, the US Committee on a National Agenda for the Prevention of Disabilities developed a model emphasizing the interaction between the disabling process, quality of life and individual risk factors [3]. Since the interaction between the components of disability with risk factors including the environment (physical and social), lifestyle and behaviour, and biology represent the prevention/rehabilitation perspective. However, while the interaction of contextual factors in the disabling process was addressed, the framework was again unidirectional with respect to the disabling process from impairment to disability.

The current framework of disability, the WHO International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) [4], attempts to achieve a synthesis, thereby providing a coherent view of different perspectives of health from a biological, individual and social perspective. It emphasizes "building blocks" to form specific models, focusing on more detailed aspects. The relation between the components is now bidirectional. The ICF has addressed many of the criticisms of prior conceptual frameworks and it has been developed in a worldwide comprehensive consensus process over the last few years. For all these reasons, the ICF is likely to become the generally accepted conceptual framework to describe persons' level of function and health in rehabilitation. Thus, the approval of the new International Classification of Functioning, Disability and Health or ICF (formerly: International Classification of Impairment, Disability and Handicap or ICIDH) in May 2001 marks an exciting step for prevention approach.

The success of the classification will depend on several factors. Most importantly, the classification needs to be put in perspective of other, potentially competing measurement approaches currently used in medicine. Secondly, the success of the ICF to serve as a globally agreed language to describe, classify and measure people's functioning and health in rehabilitation medicine will largely depend on its acceptance with practitioners. Among many considerations, the comprehensiveness of the ICF in covering relevant domains encountered in patients in need of rehabilitation, the compatibility with current measures used in rehabilitation medicine and its feasibility will all be critical.

CURRENT APPROACHES TO THE MEASUREMENT OF FUNCTIONING, DISABILITY AND HEALTH

There are three conceptual approaches to describe and measure, "functioning and health": health status measurements, classifications and evaluation methods. Evaluation methods such as „standard gamble“, utility, and willingness-to-pay are typically used for research purposes only and are generally irrelevant for practice. Instead, both classifications and health status measures are potentially useful for rehabilitation practice. Both approaches have evolved separately and have hardly been linked. Currently used instruments have generally been developed from a "condition" and not a "function-oriented" perspective. In contrast to the ICIDH conceptual framework, the classification accompanying the ICIDH has not been widely used in practice and for research purposes in most countries.

The approval of the ICF by the World Health Assembly in May 2001 is a landmark event that will trigger much development related to the field of prevention and global health. It is important to remember that the classification has only been approved for field trials.

The success of the ICF will depend on the compatibility with current measures used in medicine. The compatibility of the ICF with current measures can be studied easily by comparing corresponding items. Due to the prolific development of health status measures, there are now "competing" instruments in many areas. They often disagree about important domains and how to measure these domains. For example, in ankylosing spondylitis, one instrument examines whether a patient has difficulties 'putting on your shoes' and 'pulling on your trousers', and another widely used instrument exam-

ines the difficulties with "putting on your socks or tights without help or aids" [5]. In the ICF, the corresponding domains are "putting on/taking off clothes" and "putting on/taking off footwear".

Most importantly, it will be significant how scores from a specific assessment instrument can be mapped to the qualifiers used in the ICF to specify the extent to which an environmental factor is a facilitator or barrier. When mapping scores, the conceptual differences between the qualifiers need to be addressed. The ICF measures either the "performance" in real life or "capacity" (with or without assistance), typically in a rehabilitation test situation. It will need to be resolved how grading of assistance relates to performance and capacity. There is clearly a need for an internationally accepted framework for describing function, disability and health. The mapping of items of competing instruments to the currently available universal ICF is like converting numerous foreign currencies into one universally accepted currency. The development of ICF based on versions of currently used instruments can also be expected to be seen, thereby making comparisons of data possible.

It is therefore necessary to develop approaches that are both comprehensive and feasible. A possible solution is to link the ICF to ICD-10 conditions or contextual situations and to define short lists or core-sets of domains relevant for specific conditions (e.g. stroke, obesity, diabetes mellitus) [6-8] or health care institutions (e.g. intensive care and early post-acute rehabilitation) [9]. To allow for comparisons across health conditions, a generic corset with domains representing the most relevant domains may complement the condition-oriented or context-oriented core-sets.

ICF CORE-SETS: A POSSIBLE APPROACH TO IMPLEMENTING THE ICF IN PRACTICE

Condition-specific core-sets need to include the least number of domains possible to be practical but as many as required to sufficiently comprehensively cover the prototypical spectrum of limitations in functioning and health encountered in a specific condition. The generic core-set needs again to include the least number of domains possible to be practical but as many as required to be sufficiently comprehensive to cover the general spectrum of limitations in functioning and health encountered in most conditions. The generic core-set will tend to focus on domains in the component "activity and participation" as well as in the environmental component. Only the generic core-set allows for comparisons of the burden of disease across conditions.

Since both types of core-sets use the same language, they can overlap and therefore reduce the total number of domains to be required. In the case of co-morbid conditions, more than one condition-specific core-set may be applied. While functioning and health are indeed not mere consequences of a condition, they are, after all, associated with the condition. This association has been the basis for the development of numerous condition-specific health status instruments.

Scientifically based condition-specific core-sets are currently developed in a collaboration project of the University of Munich with the Classification, Assessment, Surveys and Terminology Group (CAS) of the WHO funded by the German Ministry of Education and Research and the German Indem-

nity Insurance Association. Based on preliminary studies using empiric data, Delphi-surveys and systematic reviews, the spectrum of prototypical domains in a variety of musculoskeletal, neurological, internal medicine and pain conditions will be derived. The suggested domains will then be presented, discussed and defined in a nominal group process by a panel of international experts including patients, health professionals and physicians. These core-sets will then be tested in a multi-centre cohort study with 3000 patients for its feasibility, reliability, validity and sensitivity [10].

The ICF will greatly influence research in prevention and rehabilitation. Current assessment instruments will be reconsidered or modified to be ICF-compatible. While many of the currently used instruments have been developed from a condition oriented-perspective, proliferation of functioning-oriented assessment instruments for specific conditions, health care institutions, age group, performance levels etc, can now be seen. The components of the ICF are the basis for research into their interactions and will lead to better understanding

of functioning, disability and health. Most importantly, the components are a practical framework for designing longitudinal prognostic studies on the negative and positive factors related to functioning and health in persons with a specific condition or within a specific context [11].

Finally, the ICF will be used by health agencies and insurances in many ways. It will, for example, be used for expert opinion, case management, health reporting and health statistics, quality assurance and bench marking, health care planning and case management. The ICF may also be used for the development of prospective payment systems.

CONCLUSION

In conclusion, the ICF is an exciting landmark event for preventive and rehabilitation medicine. It is likely to influence virtually all aspects of prevention and rehabilitation practice, research and policy.

* Рукопис је достављен Уредништву 31. 8. 2006. године.

ОПШТЕ И САНИТЕТСКЕ ОКОЛНОСТИ У СРБИЈИ ПРЕ ОСНИВАЊА СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА

Миле ИГЊАТОВИЋ

Клиника за абдоминалну и ендокрину хирургију, Војномедицинска академија, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Циљ овог рада је да критички сумира и изнесе недовољно познате податке о санитетским приликама у Србији после Другог српског устанка (1815), до оснивања Српског лекарског друштва 1872. године. Средином 19. века у Србију долазе први учени доктори медицине, потом доктори Срби изван тадашње Србије, а затим и први Србијанци доктори медицине. Врло брзо се оснивају болнице и упоредо се почиње с организацијом санитетске службе. Због неразумевања и немаштине, ова организација тече врло споро и мукотрпно, али доктори, као европски ђаци, имају најзапаженију улогу у формирању првих струковних и хуманитарних удружења. На предлог Владана Ђорђевића основано је 1872. године Српско лекарско друштво, исте године када и немачко удружење лекара. У то време покренуто је и његово гласило – „Српски архив за целокупно лекаство“, чији је први број изашао 1874. године. Српско друштво црвеног крста основано је већ 1876. Оснивањем ових удружења Србија је показала да може држати корак с најразвијенијим земљама Европе.

Кључне речи: историја медицине; 19. век; санитетска служба; лекари; Србија

УВОД

Лекари представљају интелектуалну елиту у сваком друштву. Да би та елита била стручно успешна и заштићена, а друштвено делотворна и цењена, неопходно је да буде уједињена и организована. То је разлог што се у свим европским земљама новог века оснивају удружења лекара.

Међутим, док је Србија јечала под турским јармом, велики европски покрети (хуманизам и ренесанса, рационализам и романтизам) прошли су далеко од ње. Дешавале су се револуције и проглашавање републике, а српска ренесанса је каснила четири века и непосредно је везана за њене велике устанке и околности у Европи. Узлет санитетске службе у току Првог и Другог српског устанка кратко је трајао [1, 2]. Убрзо се све вратило на старо, затечено стање – најзаосталије у Европи. Учени доктори су почели да долазе у Србију, али их је било мало. За брже промене није било ни могућности, ни подршке. Политичка превирања и династијске борбе биле су „нормална ствар“. Српске навике и схватања мењају се још теже.

Оно што се једном пропусти обично се никад не надокнади, али лекари су међу првима схватили да је Србија део Европе, да се морају пратити европске тенденције и да се мора ухватити корак с том Европом. Оснивање струковног удружења био је први корак, јер су европски ђаци схватили универзалност медицине, неопходности контаката међу колегама, информисања и заштите струке, а све за добробит здравља и нације.

Циљ овога рада је да критички сумира и изнесе недовољно познате податке о санитетским приликама у Србији после Другог српског устанка (1815), до оснивања Српског лекарског друштва 1872. године.

ОПШТЕ ИСТОРИЈСКЕ ОКОЛНОСТИ

У 18. веку Османлијско царство губи ранији замах и територије у Европи. После Карловачког (1699), Пожаревачког (1718), Београдског (1739) и Свиштов-

ског мира (1791) граница је била опет на Дунаву, Сави и Уни. Свиштовским миром Аустрија је вратила Београд Турској, Порта је признала Србима нека самоуправни права, султан је амнестирао побуњенике (Кочина крајина). Међутим, турски терор се појачао повратком јаничара у Београд 1799. године, који су похватили и побили око 150 истакнутих људи („сеча кнезова“). То је био непосредни повод да се фебруара 1804. године у Орашцу донесе одлука о дизању буне и за вођу изабере Карађорђе Петровић. Убрзо су ослобођени многи градови и села, крајем 1806. освојена је београдска варош, а јануара 1807. и београдска тврђава. Године 1805. образован је Правитељствујушчи совјет, а 1811. и шест попечетељстава (министарства). Неслога и неорганизованост довели су 1809. године до великог пораза српске војске на Чегру, када је погинуо и војвода Стеван Синђелић. У току 1807. и 1812. године против Турске се ратовало заједно с Русијом, која је склапала примирја с Турском због ратова са Француском [3]. Договори српских власти и Порте око реализације Букурешког мира пропали су. Пропао је и Први српски устанак (1804-1813), у којем су ослобођени Београдски пашалук и шест нахија ван Пашалука.

Сурово угушена Хаџи-Проданова буна у јесен 1814, турско насиље и општа несигурност довели су до Другог српског устанка. Одлука о дизању устанка донета је на Цвети (23. априла) 1815. године на збору у Такову, а за вођу је изабран Милош Обреновић. Убрзо су ослобођени: Рудник, Палеж, Чачак, Крагујевац, Ваљево, Пожаревац и Карановац (Краљево). После две веће победе, на Љубићу и Дубљу, Милош Обреновић је започео преговоре с Турцима. Вештом дипломатијом, компромисима, упорношћу и немилосрдним обрачунавањима с противницима, неписмени Милош Обреновић успео је да оснује српску државу. Скупштина нахијских кнезова новембра 1817. прогласила га је врховним кнезом Србије. Конвенцијом у Акерману (1826) и миром у Једрену (1829) Турска се обавезала да хаџишерифом потврди аутономна права Србије дата још 1812. године миром у Букурешту. Хаџише-

рифом султана Махмуд-Хана из 1830. Србија је призната за вазалну кнежевину у оквиру Османлијског царства, а Милош за наследног кнеза. Хатишерифом из 1833. враћено је и шест нахија заузетих 1813. године. Ради очувања свог апсолутизма, Милош је у крви угушио Ђакову буну 1825. године, али га је Милетина буна 1835. приморала да на Сретење сазове Народну скупштину, која донела Устав (Сретењски устав). Међутим, устав није ступио на снагу јер га нису признале ни Турска, ни Аустрија, ни Русија. У договору с Русијом, Порта је 1838. године издала хатишериф (Турски устав) којим је поред кнеза установљен Државни савет од 17 чланова, које кнез није могао мењати без одобрења Порте. У току увођења новог устава у живот Србије, маја 1839. избила је побуна. Милошева регуларна војска била је позвана да га заштити од „непријатеља”, али краткотрајна побуна завршена је поразом. Резултат је била освета противника законима који су у потпуности сужавали Милошеву владавину. „Устројеније Централног Правленија Књажевства Србског” (Закон о уређењу владе Кнежевине Србије) од 29. маја 1839. године предвидело је круг делатности за свако министарство појединачно, а међу њима и за Министарство унутрашњих дела. Уредбом о организацији овог министарства формирано је неколико одељења, међу којима и „Карантинско са санитетом” и „Војено одељење”. Под управу санитета стављен је и војни санитет, а непосредна команда над војском припала је Војеном одељењу. Кнежева права прописана Уставом из 1838. године била су битно измењена: апсолутистички начин владавине замењен је положајем уставног владара. Незадовољан оваквом ситуацијом, кнез Милош је абдицирао 1. јуна 1839. године.

Кнез Милош се одриче власти у корист старијег сина Милана, који умире после непуних месец дана, те власт преузима млађи син Михаило. Како ни нови кнез Михаило није хтео да влада у договору са Саветом, 1842. године дошло је до отвореног сукоба између њега и „уставобранитеља”, који су тражили примену Устава. Уставобранитељи организују побуну (Вучићева буна) 1842, побеђују кнежеву војску и доводе за кнеза Карађорђевог сина Александра Карађорђевића (1842-1858), који је пристао да влада по одредбама Устава. Уставобранитељима су биле потребне две године да среде прилике у земљи и учврсте власт. То су остварили уз многе тешкоће у међународним и унутрашњим односима. Своју доминацију постигли су 1844. године, откада и почиње период доминантне владавине уставобранитеља. Влада (а с њом и министри) стекла је много већи углед и политички утицај и поставила основе савременог организовања српске буржоаске државе. Тај „мирни” период уставобранитељске власти искоришћен је за издавање бројних закона и уредби, међу којима је, свакако, најзначајнији „Грађански законик”, издат 1844. године, који чини основу владавине уставобранитеља и увођење капиталистичког правног поретка у Србији. Тако се и Србија постепено изједначавала с осталим европским државама и стицала све већи углед у Европи. Уставобранитељска влада је посветила много пажње питањима значајним за јачање националне државе и националне културе. Година 1844. је сигурно

једна од најзначајнијих за нашу културу и просвету. Фебруара 1844. издато је „Височајше решење” уставобранитељске владе о забрани уништавања „развалина старих градова и споменика древности”, а маја исте године Министарство просвете је у своме распису (налогу упућеном свим окружним начелствима) обзанило постојање Народног музеја, „препоручивши им” да оно што пронађу, као, на пример, „старе новце”, приберу и овом министарству „у име дара за Музеум пошљу”. Тиме су ударени темељи две институције Србије које и данас постоје: Завод за заштиту споменика културе и Народни музеј. Резултат напора у организацији школства који би одговарали потребама и интересима грађанског друштва у развоју је и доношење првог општег закона о школама септембра 1844. године под називом „Устројеније јавног училишног настављенија”. Овим је Србија први пут добила потпуну организацију свих школа – од најнижих до највиших (Основна, Послено-трговачка, Гимназија и Лицеј). Овај систем ће се касније само постепено усавршавати и дограђивати. Исте године основана је и „Рачунџица правитељствена”, познатија под именом „Главна контрола”. Она је представљала највиши надзорни орган државне финансијске администрације. Као такав, функционисала је сто година, до 1944, а по завршетку Другог светског рата преформирана је у Службу друштвеног књиговодства (СДК), да би пре неколико година завршила своју мисију као Завод за обрачун и плаћање (ЗОП). Видан допринос у уобличавању одређених докумената у овом периоду имала су два човека. За уобличавање свега онога што се тичало културе и просвете највећи допринос дао је тадашњи начелник Министарства просвете Јован Стерија Поповић, наш познати књижевник и професор права на Лицеју, а за даљу модернизацију и боље уређење српске војске највише је заслужан Илија Милутиновић Гарашанин, као ресорни министар. У новоформираној влади, Гарашанин је од октобра 1842. помоћник министра, а од септембра 1843. министар унутрашњих дела, под чији су се ресор уврштавали и санитет и војска [4, 5].

Милош се враћа на власт 1859. године, а већ следеће је предаје сину Михаилу. Михаило Обреновић, можда први српски европејац, убијен је 1868. године у атентату у Кошутњаку за време шетње. Престо преузима Милан Обреновић, унук Милошевог брата Јеврема Обреновића, који се крунише 1882. године за краља, а престо предаје сину Александру 1889. године. Краљ Александар и краљица Драга Машин убијени су 1903. године, чиме се гаси лоза Обреновића.

У Србији се оснивају: Велика школа (1830. у Београду, у рангу средње школе, премештена у Крагујевац), гимназије, Лицеј (1838) и Велика школа (1863). Оснивају се и: Друштво српске словесности, Народна библиотека, Народни музеј, Српско читалиште, Државна штампарија (1832) и Војна академија (1850).

С развојем српске државе развијала су се и насеља – градови и вароши. Један од њих је морао постати и престоница, а четрдесетих година Београд је, насуспрот Крагујевцу, постао средиште отпора власти кнеза Милоша. За две године, од 1839. до 1841, престоница Србије је три пута мењана. Кнез Михаило је ипак на крају, под јаким политичким притиском уставо-

бранитеља, подржаваним од Руса и Турака, вратио престоницу у Београд Указом од 7. маја 1841. године. С њим је у Београд прешло и „Централно правленије” (Влада). Тако је остало до данас. Београд је 1859. године имао 18.900 становника, а 1862. године 14.760.

САНИТЕТСКЕ ПРИЛИКЕ

Санитетске прилике у Србији почетком 19. века нису се нимало разликовале од оних у претходном веку [6] или, како каже Вук Караџић: „Код Срба кад се неко разболи слабо тражи лекара, он тражи попа или калуђера [7].” У исто време (од средине 18. до средине 19. века) у Новом Саду је радило 30 Срба лекара. Они су ретко прелазили у Србију, а никако се нису насељавали због опште, личне и економске несигурности.

Први цивилни учени доктор који је дошао у Србију и у њој радио био је Грк Константин Александриди. Дошао је у Србију 1819, био у служби кнеза Милоша и напустио је после две године „што су му почели плату преко погодбе умањивати” [7]. Поред Вуковог сведочења, једини веродостојни документ о његовом раду је претплата за 1819. годину на Давидовићев „Забавник”, где је поред имена записано „доктор медицине и лекар књаза србског” [8].

Вито Ромита (1783-1828), Италијан, Наполитанац и карбонар (карбонари или „угљари” су чланови политичког удружења у Италији којима је првобитни циљ била борба против француског господства, а после 1814. године ослобођење и уједињење Италије), други је по реду доктор који је дошао у Србију. Пристигао је 1823. године из Цариграда (преко Букурешта) као лекар београдског везира Абдурахмана, али је 1824. прешао у Милошеву службу. Стално је живео у Београду (где је од везира добио велико имање на којем је градио кућу), а по потреби је ишао у Крагујевац, Пожаревац и Црнуће. Крајем јануара 1824. постао је васпитач Милошеве ћерке Јелисавете и Јевремове ћерке Симке. Био је угледан, образован, окретан и брзо се обогатио. Изненада је фебруара 1827. напустио Србију и вратио се у Букурешт, где је следеће године умро [9]. Разлози његовог убрзаног напуштања Србије остали су нејасни. Августа 1826. године помагао је београдском везиру у вежбању војника, леčio љубавницу кнеза Милоша Јеленку („малу госпођу”) и њеног сина Гаврила, имао је много противника на двору који су порицали његово лекарско знање. Из писма Вита Ромите кнезу Милошу од 22. фебруара 1827. види се да је добио отпуст из службе јер није леčio болеснике и зато што је без дозволе напустио Крагујевац, а правда се болешћу и потребом одласка у Београд по лекове. Кнез Милош је тек 16. јула 1837. издао „Свидатељство” у којем се каже да је Ромита био кнежев лекар, а пре тога лекар београдског везира, да је умро у Влашкој 1828. године, да је за живота градио кућу за коју се задужио толико да је кућу оставио кнезу, а да тиме није подмирио ни половину дуга [10].

Бартоломео Селвестро Куниберт (1800-1851) је трећи доктор који је дошао у Србију. Пристигао је 1826. године из Цариграда као лекар београдског везира, али је леčio повремено и Милошеву породицу,

да би од 1828. године прешао у службу кнеза Милоша. У лечењу Милошеве породице сарађивао је са др Јованом Стејићем, др Ђорђем Пантелином, др Димитријем Вартијајесом и др Мишковићевим. Указом од 13. октобра 1833. године кнез Милош му је доделио доживотну пензију од 300 форинти у сребру. Био је радо примљен код Вита Ромите као Италијан, Наполитанац и карбонар. Оженио се његовом ћерком Антоанетом 1826. године и добио кућу, познату „Докторову кулу” (која постоји и данас у саставу Душевне болнице). У династијским борбама 1835. године определио се за Милоша и био му веран до краја живота, мада је у тим борбама чак био оптужен за тровање Милоша заједно с енглеским конзулом Хјудисом (*Hudges*) [11]. Остао је у Београду до 1839, када га је заједно с Милошем протерао „уставобранитељ” Тома Вучић-Перишић [12]. Написао је добру историју свога времена. За њега је везана и једна немила епизода. Наиме, у јеку епидемије тифуса у београдском гарнизону оболео је и др Карло Белони. Куниберта, као јединог преосталог лекара у Београду, кнегиња Љубица упутила је у војну болницу, а он је после прве и једине визите рекао „да је тамо прилепчива зараза, и да он, као фамилијаран човек, не може више у ту болницу ићи” [13]. То се очигледно могло када ти је Милош кум.

Године 1829. било је пет лекара у Србији: Јован Стејић, Куниберт у Београду, Ђорђе Новаковић у Јагодини, непознати Рус у Пожаревцу и непознати турски лекар у Чачку [14].

Посредничка улога Шапца је врло значајна у целокупном културном препороду Србије и у развоју санитетске службе [15]. Као гранични град тадашње Србије последњи је потпао под турско ропство, а, с друге стране, близина Аустроугарске условила је лакше ширење европских културних тековина и достигнућа. Побуђене духовне снаге националним романтизмом после Првог и Другог српског устанка изродиле су у Подрињу Вука Караџића, Јеврема Обреновића, Анта Богићевића, Стојана Новаковића, Јована Цвијића, Лазу Лазаревића, Јанка Веселиновића [16]. Господар Јеврем Обреновић, брат Милоша Обреновића, командант подрино-савске команде, унео је у Србију дух модерне Европе: први је понео европско одело, европски уредио свој дом, први набавио петролејку, штедњак и клавир, као и наставника и васпитача за своју децу. Поред тога, Јеврем Обреновић, услед „тамнавања у Небојши кули под Турцима године 1815, остаде вечно слабуњав и болешљив, те набави себи лекара” [17]. Јеврем стипендира и потом 1829. године доводи у Шабац др Јована Стејића, родом из Арада, једног од првих лекара и првог Србина доктора медицине у Србији. Ђорђу Магарашевићу, професору из Новог Сада, господар Јеврем је тада говорио: „Жао ми је свога рода, што никаквог лекара нема, јер такозвани хећими не заслужују име благодатеља болесних.” Убрзо је основао прву болницу у Србији. Исте године, на предлог свог секретара Мијоковића, заменио је „своје кабадаије једном четом стајаће војске”, што је зачетак будуће српске сталне војске, а на предлог Тирола, учитеља своје деце, „позове и правог капелмајстора ... и он му устроји праву војничку ‘банду’”. Већ 1830. године кнез Милош, по свом обичају да узима од Јеврема сваког доброг доктора, секретара или про-

фесора, узима себи др Стејића за личног лекара. Исте године наређује да му се пошаљу у Крагујевац и војска и војна музика, говорећи: „Мој је Јеша мудра глава, набавиће он то себи одмах још боље, а ми 'вамо немамо ниђе ништа.”

Није успео (1828-1832) покушај стипендирања младих Срба који су почели студије медицине. Поједини су умрли за време студија (Антоније Недељковић и Александар Будимировић), поједини их нису завршили или се нису вратили (Стефан Михаиловић, Павел Јаковчић), а Јаков Ужаревић „није био достојан кнежеве милости” [18, 19]. Једини који су оправдали поверење и улагање били су: Максим Николић Мишковић из Карловца, Константин Михаиловић и Стева Милосављевић.

Максим Николић, често навођен као Максим Николић Мишковић, рођен је у Сремским Карловцима 1804. године. Сам је свом српском имену за време студија у Пешти, у инат мађарским колегама, додао руско Мишковићев. У знак захвалности за новчану помоћ у току студија, своју докторску дисертацију посветио је кнезу Милошу. У српској служби као дворски лекар је од 1. априла 1834. Протеран је заједно с Милошем као његов веран присталица, а по повратку, од 1859. године у служби је као војни лекар. У седмдесетој години обавештава Српско лекарско друштво да не може присуствовати седници јер је дежурни лекар у војној болници! Умро је 1878. године.

О Стеви Милосављевићу (1827-1879) др Карло Пачек каже: „Од како се је у обновљеној Србији почела давати стипендија за изучавање медицине на страни, ово је први случај да је избор извршен *lege artis*. Изабрани питомац С. М. лепо се одужио свом народу и отаџбини не само као лекар него и као начелник санитета. Није искључено да је ова стипендија утицала на пок. Савку Панић, сестру Стевину, да приликом прегледа тестаментна завешта С. Л. друштву велики плац на Зеленом венцу 'наком да се подигне Дом С. Л. друштва у спомен брата јој Стевана' што је и учињено.”

Пре покушаја стипендирања није успео покушај кнеза Милоша да преко Вука Караџића доведе лекаре Србе из Аустроугарске. Они су на Србију гледали као на Турску, „у којој човек нити је сигуран са својим животом, ни са имањем”. Поред тога, у Србији нису могли да задовоље своје амбиције и прохтеве. Сомборски лекар др Стефан Прерадовић одговорио је Вуку да неће доћи „што је тамо све неизвесно ... и што не може напустити сомборски 'женски род'”, а др Константин Пејчић је у два наврата „полагао кондиције какве ни султану у Једрену Руси нису постављали”. На крају, кнез Милош је поручио Вуку да више никога не препоручује: „Ко хоће да дође, нек дође сам, пак како му буде.” Једини изузетак био је др Јован Стејић [20].

Јован Стејић (1803-1853) је био лекар кнеза Милоша и његове породице и васпитач његових синова 1830-1832, када је после увредљивог отпуста прешао у Земун. Није се вратио и поред неколико позива, али је долазио да помаже др Куниберту у лечењу Милошеве породице. У Србију се вратио тек фебруара 1840, после протеривања Милоша, када је постављен за шефа санитета, а потом за главног секретара Државног савјета, где га је затекла смрт. Вероватни разлог су-

коба са Милошем било је штампање Стејићеве књиге „Сабор истине и науке”: без кнежеве дозволе, Вуковим писмом, уз неопростиве критике и слободоумне мисли! Вук Караџић објаснио је у писму кнезу Милошу да је „тај спис опаснији за вас од прокламације Чарапића и учитеља Мије” [21]! Стејић је прихватио Вуково писмо, али је бранио и право да се уносе црквенословенске речи, а ортографија коју је користио практично је онемогућила увођење Вуковог писма до 1868. године. Јован Стејић је још 1826. године превео и објавио у Бечу „Макровиотику” (наука о продужењу живота) Х. В. Хувеланда.

Положај доктора у Србији није био завидан. Приватне праксе практично нису имали или их је било мало. Народ је и даље ишао код хећима, ранара и врачара. Једини излаз била је државна служба, а тамо их је чекао газда Милош. Поред тога што им је закидао од плате, мало је рећи да их није поштовао. Он их је мучио и понижавао и тражио од њих што и од својих дворања и пандура, или, како пише Вук Караџић: „Ни за какву плату код Милоша није дужност лекара само да му дође по једном или два пута на дан да види је ли здрав и да га лечи, кад је болестан; него мора сваки дан пре зоре устати, и читав се дан око њега налазити (и то највише на ногама), тако да по својој вољи не може ни лећи ни устати; мора јести оно што Милош једе, и пити што се предањ донесе; мора кашто и јеменије (везене папуче) Милошу окренути и на ноге навући; кад Милош неће да говори, он мора ћутати, а кад Милош хоће да говори, он мора говорити, ако му се и неће; мора помагати с другим људима (и с највећим пријатељима својим) спрдњу збијати, а често слушати да се и с њим самим спрдња збија; ако му Милош заповеди ни с највећим пријатељима својим не сме се мешати ни разговарати; и преко свега тога Милош га може, кад му падне на ум, без икаква узрока, истерати, он сам пак не може ласно ни с узроцима, а без псовке и срамоте никако, службу својевољно оставити.” То су вероватно битни разлози кратког службовања лекара код кнеза Милоша. После Јована Стејића службу код кнеза добио је др Месаровић из Ирига (до 1833), а у исто време у Пожаревцу је радио и други дворски доктор – др Ђорђе Пантелић (Пантелић, 1802-1859) из Гргуревца у Срему, који је такође остао годину дана (дошао је 14. марта 1832. за велику месечну плату од 600 талира, али већ после месеца дана она је износила 30 талира), а заменио га је др Мишковићев. Али, све то није оно најгоре.

Кнез Милош, поред познате преке нарави, уз немилу ароганцију власти, као ерудита и енциклопедиста добро је познавао и медицину! Али, био је присталица народног медицинског учења. Редовно је поручивао молитве од калуђера ради исцељења. Године 1834. ослободио је све затворенике „...и да им се каже да се они за то апса ослобађају што је возљубљени син мој Милан опасно болестан, па сад ослобођени да се моле Богу за његово исцеленије”. Од колере 1835. године спасавао се народним леком, те је наредио да „...девет баба, голих ко од мајке рођених, за једну ноћ, поред ватре, тајно одреду и изаткају кошуљу, кроз коју се потом провуче најпре сам, па онда сви чланови његове породице, сва његова свита и сви војници”. Највероватније је др Јован Стејић на-

писао опширно „Поученије – за лечење Болестника од болести холере по оним местима гди Доктора нема и Средства коима се од ове болести сачувати може”. Упутство је објављено 9. септембра 1831. године и ово је вероватно први медицински спис штампан у Србији јер је штампарија донесена маја исте године из Петрограда. У исто време, 18. августа 1831. (акт бр. 2155) кнез Милош даје мишљење о етиологији колере: „Одобраван што сте контумац (карантин) у Београду баталили, јер заиста против колере никакве ползне нечини, будући је осведочено, да је болест тог својства, да се ваздухом распрострањава и влажностју положенија места и из других причина (узрок) добива и умножава, а није прилепчива. Но будући да је стра (страх) једна од главни они причина, којом се холера добити може, то за ослободити Народ од стра болести ове, по могућству од заразе њене, препоручујем Вам... у ово поступање ви ћете одговарати. Јавите ми како је стање здравља у Београду, и колико на дан умиру...” Дана 30. августа 1831. (акт бр. 2249) кнез Милош даје и свој рецепт против колере добијен из Влашке: „...са есенцијом, сачињеном из препечене ракије, жестока сирћета, зејтина, камфора, паприке ситне, бела лука и бибера, сваког болестника трљати, одма кад се холера појави, пак ово трљање добар успех има.” У току следеће епидемије колере Совјет је издао 26. јула 1836. упутство („Правило – како се ваља од колере чувати, како се холера може познати, како се од њег ваља лечити и како се после ње ваља владати”) које је вероватно написао др Карло Пацек. Сутрадан кнез Милош, „Његова Светлост Но 3038 од 27 Јулија... одговарајући на рапорт Совјета А. 1741 шиље друго правило ‘Лек од колере’ и заповеда да свим исправничествима и војеним командантима циркулира се, да она преко надлежни срески старешина горе именовани ‘лек противу колере’ протолковати даде народу: а оно ‘Правило како се ваља од колере чувати’ и прочита да од исправничества натраг узиште, јер је обширно и цели несходно сочињено, да се народ тим јошт више не узбуђује, јер је оно Правило човек сочинио, који по својој прилици колере није ни видео а дакмоли лечио, но писао је из књига и разума.” Милош је свој рецепт послао посебно и др К. Пацеку. Рецепт је сличан претходном само неупоредиво опширнији, а завршава се: „Уопште онако се ваља лечити од ове болести, као што се лечи човек кад се опије па озебе, тј. скувати вино с паприком, па вруће пити и ознојити се.” У Милошевој Србији било је више епидемија колере (1831, 1836, 1848, 1849, 1855), али је била најстрашнија епидемија куге од пролећа 1814. до Срећења 1815. [22]. Занимљиво је да колере није било у Далмацији код људи који су пили много вина.

ФОРМИРАЊЕ САНИТЕТСКЕ СЛУЖБЕ И БОЛНИЦА

Турска је признала право Србији на унутрашњу самоуправу Хатишерифом 1830. године. Истим хатишерифом дозвољено је да „Срби могу заснивати болнице”. Пет година касније донесен је први српски устав (Срећењски устав), а Милош завршава стварање пр-

вих војних јединица ради „чувања јавног безбједија и поретка”. У овом уставу налазио се и параграф у којем је писало следеће: „Старати се о средствима којима би се здравље војника одржало и о болницама и о другим за војску полезним заведенијама.” Први војни лекари распоређени су 1835. и 1838. године, а 1836. године установљене су и прве војне болнице у Крагујевцу, Београду и Пожаревцу, а следеће године и „Шпитал солдачки” у Савамали у Београду. Према извештајима Владана Ђорђевића, стање у тим болницама било је катастрофално. Биле су смештене у делу касарне (као у Београду) или у делу кафане (као у Чачку). Практично, без икаквог особља и неге, а доктор је лекове давао из своје торбе. Лечење у (војним) болницама није било компликовано и сводило се на две ствари: хлађење ледом и пуштање крви помоћу пијавица (*Hirudo medicinalis*). Чак је развијена и права индустрија пијавица која је доносила велику заруду, а начелник војног санитета издао је 1864. године и распис „Качества добре и употребителне пијавице”. Болница у Београду (у Савамали) првобитно је била намењена за потребе регрутације која је почела 1836. године: „Где год може доспети војни лекар регрутовало се према лекарском мишљењу.” Била је предвиђена потребна телесна висина и тежина регрута, а, према мишљењу др Линденмајера, скоро 40% регрута ослобађано је због неухрањености. Приликом једне смотре у Крагујевцу он сам је ослободио 468 војника. Често је војнике ослобађао и кнез Милош, који је био суперревизор свих оцена.

Од 1836. почиње оснивање и грађанске здравствене службе. Прву цивилну болницу отворио је Јеврем Обреновић 1826. године у Шапцу, друга је подигнута 1832. у Градишту и потом у Свилајнцу.

Доношењем Турског устава формира се и одељење унутрашњих дела у оквиру којег је „оделеније карантинско са санитаром” са др Карлом Пацеком (1807-1876) као првим начелником [23, 24]. Указом од 18. јула 1839. (исте године окружним лекарима Законом се забрањује политичко деловање „јербо имају довољно свога посла”) за првог начелника санитета гарнизонске војске Србије постављен је др Емерих Линденмајер, гардијски лекар у Крагујевцу, с основним задатком да уреди војну болницу, где се одмах поставља аустријски подлекар Мориц Фидлер [25, 26]. Међутим, одлука о изградњи војне болнице усвојена је тек 1844. године [27, 28].

Др Емерих Линденмајер (1806-1883) је дошао у Србију 1835. године за лекара у Шапцу „да по свом знању и лекарском искуству честито и искрено служи”. Службовао је као војни лекар у Шапцу, Крагујевцу и Београду, а од 1845. године шеф је грађанског и војног санитета. Пензионисан је 1859. године. Поред болнице у Београду, организовао је и гарнизонске болнице у Крагујевцу и Ђуприји, уводио је у службу стручно санитарско особље, израдио је и објавио прве прописе и правила санитарске службе у војсци, грађанству и у карантинима, увео је прве учене бабице у српске болнице, основао је „Стални лекарски одбор” (касније Главни санитарски савет) итд. На место начелника санитета 1847. постављен је др Карло Белони [29].

По наредби „Воено-Полицајне канцеларије”, основани „Солдатски шпитал” у Савамали имао је две

просторије: „једну за смештај болесних војника, другу за лекара и момке који су му помагали”. Шпитаљ је убрзо пресељен у део зграде касарне на Палилули (преко пута данашње Ботаничке баште), а Емерих Линденмајер 1838. године даје др Пацеку свој „пројекат устројенија шпитаљског”, који није реализован. У болници, с око 30 болесничких места [30], постојале су широке клупе, а у болесничким собама на миндерлуцима поређано је онолико сламњача колико било болесника. Болесници су добијали расо уместо лимунaде, а лекове је доносио лекар из прве београдске варошке апотеке браће Ивановић. Први управник болнице био је Карло Белони, који је и станао у болници [31]. Исте године, после избијања епидемије, болница се сели у зграду Варошког суда, а убрзо се враћа у палилулску касарну, где добија целу зграду. Др Белонија на месту управника заменио је др Мајнерт.

Палилулска војна болница имала је у приземљу две собе за шугаве, собу за мртвaце, купатило и седам магацинских просторија (за кревете, муницију, наоружање и др.), а на спрату собу за официре, собу за послугу, собу за „внутрене болеснике” и собу за реконвалесценте. У болници су радили: један лекар, „два момка за послуживање и две слушкиње за прање и рад око мртвaца”. Године 1838. забележено је да је у болницу упућен „некакав џамбас који се представљао за ветеринара”. У исто време постојала је и болница турске низамске војске преко пута џамије султана Мехмеда.

За потребе новоформиране Милошеве војске (пешчке гарде, гвардије) у Пожаревцу 1831. године радио је ећим гвардије Георгије, а 1836. основана је и војна болница. Први лекар гвардијског шпитаља у Пожаревцу био је Димитрије Капарис, лекар и хирург без дипломе, који је водио болницу до 25. јануара 1839, када је за лекара постављен др Цомијо. Др Цомијо је „научио кувању лекова” једног артиљераца и поставио га 28. фебруара 1839. за свог „лаборанта”. Овај артиљерац је био први болничар српске стајаће војске, а до тада су болеснике неговали други војници, који су се смењивали сваких осам дана. Болница је радила до 1841. године, када је одред премештен у Београд и Крагујевац, али је поново формирана 1859. године и с прекидима радила до 1915.

Одлука о изградњи нове војне болнице у Београду усвојена је тек 2. марта (19. фебруара) 1844. године одлуком књаза Александра Карађорђевића. Градња болнице је почела 1846, а завршена је 1848. године. Палилулска болница преселила се у ову болницу на Цветном тргу, која постепено прераста у „Дунавску сталну војну болницу” са 150 болесничких кревета и два одељења – унутрашњим и спољашњим. Први управник ове болнице био је потпуковник др Јосиф Холец, а касније: др Димитрије Герасимовић, др Светозар Арсенијевић, др Роман Сонденмајер и др Сима Карановић. Одлуком о оснивању ове војне болнице означен је нов период у раду српског војног санитета, те се овај датум данас слави као Дан Војномедицинске академије у Београду [5].

У Србију долази све више лекара, углавном из Аустроугарске (највише из Војводине, а из Хрватске

др Јосиф Панчић), тако да их је 1855. године било око 30. Тада медицину у Паризу завршава државни питомац др Стева Милосављевић, први Србијанац лекар. Године 1862. у војном санитету су били: др Карло Белони, др Максим Николић Мишковичев, др Херман Краус, др Јован Петровић (прекрштени др Шауенгел, хирург), др Сава Димитријевић и Димитрије Капарис. Уз њих су 1864. радили и др Ковач, др Недок, др Кико и др Вермински. Исте године, заслугом министра војног Белимарковића, набављено је доста санитетског потрошног и непотрошног материјала, као и 80 кола за превоз рањеника, 50 великих и 25 малих пољских апотека. У војни санитет примљени су др Филип Тајсић (1864), др Јосиф Холец (1866), др Сава Петровић (1866, други Србин по реду у војном санитету), др Леонардо Лонткијевић (1867), др Владан Ђорђевић (1870, трећи Србин). У војном санитету 1875. било је 19 лекара (по хронолошком реду): др Карло Белони, др Филип Тајсић, др Сава Петровић, др Владан Ђорђевић, др Јосиф Холец, др Стеван Недок, др Максим Николић Мишковичев, др Леонардо Лонткијевић, др Лазар Докић, др Александар Вермински, др Јован Ковач, др Јулијус Ленк, др Петар Остојић, др Илија Милић, др Димитрије Куфас, др Мијаило Радмио Лазаревић, др Милутин Поповић, др Јован Порубовић и др Јарослав Кужељ. Претходне године били су и др Калман, др Јован Машин и др Куфар Јулкромберг.

Др Филип Тајсић (око 1842-1919) је био први Србин у српском војном санитету, трећи Србијанац доктор медицине (после Стеве Милосављевића и Милосава Павловића) и трећи начелник санитетске службе (1877-1886). Потицао је из угледне драгачевске породице народних посланика и чиновника. Пошто је завршио филозофију у Београду (1851-1856), као државни питомац завршио је и медицину у Бечу, а потом 11 месеци специјализирао дерматовенерологију у Паризу. После трупне службе, био је управник Војне болнице у Крагујевцу, а потом Војне болнице у Београду. У Министарству војном заменио је старог и заслужног др Карла Белонија. Његови савременици кажу да је био више бирократа него војни лекар. Али, иако је догурао до највишег положаја у војном санитету, нажалост, био је потпуно залутао у медицинском, административном и организационом погледу [32]. Враћен је као неспособан с ратишта на самом почетку Првог српско-турског рата, а непосредно после рата, на захтев начелника санитета др Владана Ђорђевића да сви лекари изразе своја запажања из протеклог рата, он је кратко написао: „Односно прикупљених искустава, могао бих своја мишљења дати само као члан комисије, иначе ми то редовни послови, с којима сам и сувише обасут, не дозвољавају.” Као начелник санитета смењен је уочи Српско-бугарског рата. Трпео је и жестоке стручне критике од Владана Ђорђевића, који је поводом Тајсићеве монографије „Основи ратне хирургије по Штрмајеру”, поред истицања неписмености, у „Српском архиву за целокупно лекарство” 1879. године и у Годишњаку Српске академије наука написао: „Уколико је нама познат суверени развитак хирургије уопште а ратне хирургије напо-се, нама се чини, да су основи, изложени у овој књизи др Тајсића, ако не сасвим погрешни, а оно у мно-

гом преживљени. ... Писац има такву слабост за пуштање крви, да би се она могла назвати његова научењачка болест. Он не само да препоручује венесекцију у свим реакцијама које наступају код већине рањеника, него и после повреда на глави вели 'може се пустити упола крви.' Још горе критике су претрпеле друге Тајсићеве хируршке књижице: „Завојиште и лазарет по Есмарху” и „Видање рањеника по дру Лансбергеру”, али и радови из области хигијене и опште дијагностике, јер су „испод сваке критике”.

Вечити српски проблем вођења кадровске политике није био једини. Услед недостатка средстава, а тиме и неопходних услова за рад, др Владан Ђорђевић, ученик великог Теодора Билрота, био је постављен за „војеног лекара вторе класе и деловођу (заменик, помоћник) у Санитетском одсеку Војеног министарства”, а др Милан Јовановић Батут, ученик Роберта Коха, Луја Пастера и Галтона, постављен је за секретара у Санитетском одељењу Министарства унутрашњих дела. Такође, др Никола Хаџи-Николић, после трогодишњег специјализовања код чувеног берлинског професора гинекологије Шредера и професора хирургије Розеа, постављен је 1886. године за општинског лекара у Београду. Милан Јовановић Батут, не желећи да „служи као скриба”, одлази у Нови Сад, „живећи три године од наслеђеног имања”.

После убиства деचाка на Чукур-чесми, 2. и 3. јуна 1868. године дошло је до сукоба с Турцима на улицама Београда, а 5. јуна 1868. турска посада је гранатирала Београд. После тога у Војну болницу је донесено 15 рањеника, а у Варошску болницу 30 рањеника и 22 мртва. Укупно је било 23 мртва и 45 рањених, од којих је 17 умрло. У септембру исте године дошло је до сукоба и у Ужицу. Главни штаб организовано је извлачење рањеника до завојишта и превозење од завојишта до болнице. Сви 17 цивилних доктора и њихових пет помоћника привремено су примљени у војну службу. Санитетском службом руководили су др Белони и др Линденмајер. Нису учествовали др Ландак, који је побегао, и др Стева Милосављевић, који је послат у Белгију по пушке. Министарство војно наредило је и формирање привремених војних болница, а прве су формиране у Неготину и Пожеги.

ОСНИВАЊЕ СТРУКОВНИХ И ХУМАНИТАРНИХ УДРУЖЕЊА

Без икаквог разумевања код војних и државних власти, санитет „вегетира” у овом периоду. Исти људи из истог војног санитета иницијатори су и организатори оснивања најзначајнијих струковних удружења. На предлог др Владана Ђорђевића основано је 1872. године Српско лекарско друштво, исте године када и друштво лекара у Немачкој. Дана 5. августа 1872, на годишњем скупу Друштва, покренуто је и гласило друштва – „Српски архив за целокупно лекарство”, један од ретких медицинских часописа у Европи тог доба. Први број часописа изашао је 1874. године и био је први медицински часопис штампан ћирилицом [33].

Скоро десет година после неуспелог покушаја др Аћима Медовића и др Јована Валенте да оснују друштво београдских лекара, 14 лекара из Београда се са-

стало 22. априла 1872. и формирало Српско лекарско друштво. Српско друштво су основали: пет Срба, три Чеха, три Немца, два Пољака, Грк и Словак. То су били: др Карло Белони, др Бернард Брил, др Јован Валента, др Владан Ђорђевић, др Ђорђе Клиновски, др Јулијус Ленк, др Јован Машин, др Аћим Медовић, др Петар Остојић, др Панајот Папакостопулос, др Сава Петровић, др Марко Полак, др Јосиф Холец и зубни лекар Илија Ранимир, а убрзо су им се придружили др Јосиф Панчић и др Младен Јанковић. Друштво су формирали да „... држе корак са савременим напредовањем целокупног лекарства, ... да отворе поље за међусобно обавештавање и унапређивање не само београдских лекара него и оних дипломираних лекара који станују по земљама где српски народ живи, као и свих научењака који се интересују за развијање медицинске науке у српском народу”. За првог председника Друштва изабран је др Аћим Медовић, за потпредседника др Јован Машин, а за секретара др Владан Ђорђевић [33].

Пре оснивања Српског лекарског друштва, др Белони предлаже 1867. године да Србија приступи Женевској конвенцији, али је предлог одбијен „као неодговарајући садашњој политичкој ситуацији нашој”. Ако није могло војно-државним путем, могло је другим. После оснивања Српског лекарског друштва, идеју је спровео др Владан Ђорђевић, „деловођа санитета у Министарству војном”. После његова два предавања 2. и 8. јануара 1876. под насловом „Црвени крст на белој застави”, чији је приход намењен херцеговачким устаницима, већ 25. јануара 1876. одржан је збор на којем су усвојени Статут и Правила новоформираног „Главног српског друштва за приватну помоћ рањеницима и болесницима у време рата”, са девизом *Militi pro principe, patria et liberate laeso* (Војнику који је страдао за књаза, отаџбину и слободу.). На другој главној скупштини усвојена су нова „Правила Српског Друштва 'Црвеног Крста' за добровољну помоћ ратним рањеницима и болесницима”, која су потврђена августа 1877. године [34]. Оснивање Црвеног крста био је снажан подстицај већ нараслим националним жељама, а Министарство војно 2. марта 1876. тражи од Црвеног крста за будући рат, између осталог, 111 лекара и лекарских помоћника, више него што их има и у цивилном и војном санитету заједно (било их је око 70). А рат је био на помолу. Као и све империје, пре или касније, морало је пропасти и Отоманско царство.

Средином 19. века у Србију долазе први учени доктори медицине, потом доктори Срби изван тадашње Србије, а затим и први Србијанци доктори медицине. Врло брзо се оснивају болнице и упоредо почиње организовање санитета. Због неразумевања и немаштине, ова организација тече врло споро и мукотрпно, али доктори, као европски ђаци, имају најзапаженију улогу у формирању првих струковних и хуманитарних удружења, у чему Србија држи корак с најразвијенијим земљама Европе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ignjatović M. Vojna hirurgija u Srbiji u vreme Prvog i Drugog

- srpskog ustanka. *Vojnosanit Pregl* 2003; 60(3):393-8.
2. Ignjatović M. Formiranje vojne sanitetske službe u Srbiji sredinom XIX veka. *Vojnosanit Pregl* 2003; 60(4):509-15.
 3. Džonić U. Prvi srpski ustanak. Kratak pregled glavnih događaja. *Srp Arh Celok Lek* 1954; 82:1489-96.
 4. Popović Lj. Pukovnik Ilija Garašanin, 1837-1838. *Vojno-istorijski glasnik* 2002; (1-2):20-35.
 5. Popović Lj. Kako je nastala današnja Vojnomedicinska akademija. *Vojnosanit Pregl* 2007; 64(3):227-38.
 6. Katić RV. Medicinske prilike u Beogradskom pašaluku u doba Prvog srpskog ustanka. *Arh Istor Zdravst Kult Srbije* 1983-1984; 12-13:33-46.
 7. Karadžić VSt. *Srpska istorija našeg vremena*. Beograd: Nolit; 1972.
 8. Stanojević V. Tri prva lekara u obnovljenoj Srbiji. *Srp Arh Celok Lek* 1957; 85:618-21.
 9. Mihailović V. Prvi diplomirani lekari u obnovljenoj Srbiji (I). *Srp Arh Celok Lek* 1937; 39:8-17.
 10. Kastratović DS. *Istorija medicine požarevačkog okruga (1822-1914)*. Požarevac: Medicinski centar Požarevac; 1991.
 11. Stupar D. Lekar i engleski konzul optužen za pokušaj trovanja kneza Miloša (1838). *Srp Arh Celok Lek* 1975; 103:101-6.
 12. Mihailović V. Prvi diplomirani lekari u obnovljenoj Srbiji (III). *Srp Arh Celok Lek* 1938; 40:401-8.
 13. Stanojević V. *Istorija srpskog vojnog saniteta. Naše ratno sanitetsko iskustvo*. Beograd: Zlatibor; 1925.
 14. Đorđević V. Loberamus: Pozdrav Prvom kongresu srpskih lekara i prirodnjaka. Prvih 100 godina u razvitku lekarske struke u Srbiji. Prvi kongres srpskih lekara i prirodnjaka. Knjiga 1. Beograd; 1905. p.45-69.
 15. Ignjatović M. Laza K. Lazarević (1851-1891) – 1. deo. *Vojnosanit Pregl* 2001; 58:695-701.
 16. Stanojević V. Šabac i Podrinje u istoriji srpske medicine u devetnaestom veku. *Srp Arh Celok Lek* 1958; 86:399-403.
 17. Đorđević V. *Istorija srpskog vojnog saniteta. Knjiga prva: 1835-1875. Istorija srpskog vojnog saniteta za prvih 40 godina njegovog razvitka*. Beograd: Ministarstvo vojno; 1879.
 18. Mihailović V. *Iz istorije saniteta u obnovljenoj Srbiji od 1804-1860*. Beograd: Naučna knjiga; 1951.
 19. Mihailović V. Osvrt na sanitetske prilike u obnovljenoj Srbiji. *Srp Arh Celok Lek* 1940; 42:32-41.
 20. Mihailović V. Prvi diplomirani lekari u obnovljenoj Srbiji (II). *Srp Arh Celok Lek* 1937; 39:128-43.
 21. Stanojević V. Dr Jovan Stejić (1803-1853). *Srp Arh Celok Lek* 1957; 85:905-8.
 22. Mihailović V. Kolerične zaraze u obnovljenoj Srbiji. *Srp Arh Celok Lek* 1941; 43:75-113.
 23. Stanojević V. Dr Karlo Pacek (1807-1876). *Srp Arh Celok Lek* 1958; 86:135-7.
 24. Mihailović V. Prvi diplomirani lekari u obnovljenoj Srbiji (IV). *Srp Arh Celok Lek* 1938; 40:725-34.
 25. Mihailović V. Prvi diplomirani lekari u obnovljenoj Srbiji (V). *Srp Arh Celok Lek* 1938; 40:824-41.
 26. Proslava stogodišnjice od osnivanja Sanitetskog odeljenja u obnovljenoj Srbiji 1839 g. [editorial]. *Srp Arh Celok Lek* 1940; 42:4-7.
 27. Arsenić JF. Prva pravila o lekarskom pregledu vojnika u Kneževini Srbije pre 113 godina. *Vojnosanit Pregl* 1959; 16:670-1.
 28. Stojiljković MP, Zeljković J, Tadić V. Iz istorije Vojnomedicinske akademije: I Vojne bolnice u Beogradu od 1836. do 1938. godine. *Vojnosanit Pregl* 2002; 59:329-33.
 29. Ivanić S. Oni koji su vodili sanitetsku službu u Srbiji. *Srp Arh Celok Lek* 1940; 42:7-23.
 30. Jovičić A. Istorijski razvoj Vojnomedicinske akademije. *Vojnosanit Pregl* 1996; 53:149-50.
 31. Popović V. Trideset godina rada Glavne vojne bolnice. Govor održan 18 decembra 1938 godine na proslavi stogodišnjice vojne bolnice i 30-godišnjice osnivanja Glavne vojne bolnice. *Arhiv IVMNID VMA Beograd*, 255-R (25 kucanih strana).
 32. Stanojević V. Dr Filip Tajsic. *Srp Arh Celok Lek* 1956; 84:108-13.
 33. Čolović R. 50 godina hirurške sekcije Srpskog lekarskog društva. Beograd: Prosveta; 2000.
 34. Joksimović H. Rad našeg Crvenog Krsta u ratovima. In: Stanojević V, editor. *Istorija srpskog vojnog saniteta. Naše ratno sanitetsko iskustvo*. Beograd: Zlatibor; 1925. p.830-46.

GENERAL AND MEDICAL CIRCUMSTANCES IN SERBIA PRIOR TO THE SERBIAN MEDICAL SOCIETY FOUNDATION

Mile IGNJATOVIĆ

Clinic for Abdominal and Endocrine Surgery, Military Medical Academy, Belgrade

ABSTRACT

The aim of this paper is to critically summarize and present insufficiently known data on medical corps conditions within Serbia after the Second Serbian Uprising (1815) and before founding the Serbian Medical Society in 1872. By the middle of 19th century, there came the first educated doctors of medicine to Serbia, followed by the Serbian doctors from out of Serbia, and, very soon, the Serbian doctors of medicine. The first hospitals were opened shortly afterwards followed by a long process of formation of medical corps mainly due to the lack of understanding and poverty. The doctors, however, as European students, got the most important role in establishing the first professional and humanitarian associations. Proposed by Doctor Vladan Đorđević, the first Serbian Medical Society was founded in 1872, in the very same year as the German Society. At the same time, the Journal of the Serbian Medical Society

(the Serbian Archives of Medicine) was launched and its first issue published in 1874. The Serbian Red Cross was founded in 1876. It was by founding of these societies that Serbia proved itself capable of keeping pace with the most developed European countries.

Key words: history of medicine; 19th century; hospitals; medical corps; physicians; Serbia

Mile IGNJATOVIĆ

Klinika za abdominalnu i endokrinu hirurgiju

Vojnomedicinska akademija

Crnotravska 17, 11000 Beograd

Tel.: 011 360 9239

Faks: 011 2666 164

E-mail: mileign@sezampro.yu

ФАРМАКОТЕРАПИЈА КАНЦЕРСКОГ БОЛА

Уредници: Снежана Бошњак, Душан Б. Белеслин, Љиљана Вучковић-Декић

Аутори: Слободан Апостолски, Душан Б. Белеслин, Снежана Бошњак, Ивана Божовић, Соња Вучковић, Невена Дивац, Љиљана Жикић, Лепа Јовановић, Наташа Милићевић, Јасмина Младеновић, Иван Палибрк, Милица Простран, Даворин Радосављевић, Витомир Ранковић, Зоран Тодоровић, Снежана Шушњар

Издавач: Академија медицинских наука Српског лекарског друштва, Београд, 2007.

Обим књије: 243 странице, 14 поглавља, 2 додатка, 39 табела, 10 слика и графикана

Хроничан – канцерски бол на-рушава све аспекте квалитета жи-вота, како болесника, тако и њего-ве породице: изазива тешку патњу, погоршава или чак изазива друге симптоме болести и има психоло-шке, социјалне и културолошке по-следице. Овај бол се мора и може лечити и, према ставовима Светске здравствене организације, Међуна-родног удружења за изучавање бола (*International Association for the Study of Pain – IASP*) и Федерације њених европских комора (*European Federation of Chapters of the IASP – EFIC*), право на отклањање хроничног бола требало би да се установи као једно од основних људских права.

У Србији се сваке године реги-струје око 30.000 новооболелих од малигних обољења, а од рака умре 18.000 болесни-ка годишње, од којих већина трпи јаке болове. Код нас су досада превођена упутства Светске здравствен-не организације за сузбијање канцерског бола. Ме-ђутим, примена принципа садржаних у овим води-цима није постигнута у широј пракси упркос све че-шћем оболевању од онколошких болести и повећа-њу броја болесника којима је такво лечење неопход-но. Разлоге за то треба тражити не само у социополи-тичком, законодавном и економском окружењу дру-штва у транзицији, већ и у заблудама и притиску јав-ности када је реч о опиоидним аналгетикима, при че-му се углавном говори о последицама њихове злоу-потребе од стране особа које болују од зависности и немају медицинске индикације за примену тих леко-ва. Што је најопасније, адиктивни потенцијал и дру-га нежељена дејства опиоидних аналгетика се некритично преносе на оне којима су они неопходни у ле-чењу канцерског бола. Овој атмосфери је подлегао и велики број лекара, што у крајњој линији оставља ве-лики број болесника с тешким хроничним болом без адекватног лечења.

Монографија „Фармакотерапија канцерског бо-ла“ написана је како би лекаре ослободила заблуда, несигурности и оклевања везаних за примену опи-оидних аналгетика, те пружила потпуне и поуздане информације о савременим научним сазнањима ко-



ја дају принципе правилног и ра-ционалног лечења канцерског бо-ла засноване на доказима. Од по-себне важности су и информације у вези с применом морфина, ефи-касног, безбедног, јефтиног и веома корисног лека који је већ јако дуго у употреби, и који је у развијеном свету најчешће примењивани анал-гетик у сузбијању канцерског бола. Садржај поглавља у овој моногра-фији усмерен је искључиво на про-блематику бола код болесника с ма-лигним обољењима и обим тексто-ва представља праву меру у погледу података о научној основи, клинич-ким искуствима и сазнањима о бо-лу, фармакологији и правилној при-мени аналгетичких лекова. Текстови су писани јасним, концизним и пра-

вилним језиком.

У првом поглављу, под називом „Канцерски бол и синдром зависности: заблуде и изазови“, описани су проблеми, дилеме и заблуде који су у свакодневној ме-дицинској пракси довели до недовољне и неадекват-не примене опиоидних аналгетика, најмоћнијих, нај-ефикаснијих и неизбежних лекова у сузбијању кан-церског бола. Дат је преглед искустава заснованих на компетентним медицинским истраживањима која да-ју основу за рационалну примену ових лекова у ме-дицинској пракси. Поглавље „Патофизиологија бола“ садржи детаљан опис етиопатогенезе и анатомских структура које учествују у преношењу осећаја бола, као и дефиниције и основне одлике ноцицептивног и неуропатског бола. Поглавље „Приступ пацијенту са канцерским болом и карактеристични болни синдро-ми“ садржи класификацију бола према јачини и тра-јању, опис болних синдрома и приказ савремене ме-тодологије у приступу болеснику и процени бола коју лекар треба да примени у његовом сузбијању. Погла-вље „Општи принципи примене аналгетика“ предста-вља логичан наставак претходних поглавља, и у ње-му су дати принципи Светске здравствене организа-ције за лечење канцерског бола који се односе на из-бор аналгетика, могућности и начин њихове приме-не (орални, парентерални), као и основни принципи дозирања ових лекова.

Наредна поглавља – „Неопиоидни аналгетици”, „Слаби опиоидни аналгетици”, „Снажни опиоидни аналгетици: морфин” и „Снажни опиоидни аналгетици: алтернативе морфину”, „Превенција и лечење нежељених дејстава опиоидних аналгетика” – садрже сва неопходна сазнања о механизмима деловања и фармаколошким ефектима и податке о дозирању, фармакокинезици, нежељеним дејствима и превенцији нежељених ефеката лекова који се примењују у сузбијању бола. Чињеница да је читаво поглавље посвећено само једном веома старом и добро познатом леку – морфину – има циљ да истакне како још не познајемо довољно његову примену у лечењу канцерског бола. Иако је Светска здравствена организација пре двадесет година објавила смернице за лечење канцерског бола морфином, његову примену и даље прати велики број митова, заблуда и дилема.

Поглавља „Адјувантни аналгетици за лечење канцерског неуропатског бола”, „Адјувантни аналгетици за лечење бола услед коштаних метастаза” и „Улога анестезиолога у лечењу канцерског бола” обрађују проблематику и дају опис савремених ставова и метода у лечењу канцерског бола код болесника код којих стандардна терапија опиоидним аналгетикима није довољно ефикасна. У таквим случајевима се уз опиоидне аналгетике примењује и додатна терапија лековима који могу да појачају дејство аналгетика (на пример, антиконвулзиви, антидепресиви, аналгетици за локалну примену, кортикостероиди и сл.) за неуропатски бол, бифосфонати код метастаза у костима, као и инвазивне методе (технике регионалне анестезије, неуролитички блокови) које се спроводе уз помоћ анестезиолога.

Поглавље „Водичи клиничке праксе за лечење канцерског бола” са додацима 1 и 2, „Национални водич за палијативно збрињавање у онкологији: бол” и „Тест-листа за евалуацију болесника са канцерским

болом” су завршна поглавља која представљају логичан исход и циљ свих претходно изложених сазнања, јер дају конкретна упутства (водиче) и усмеравају лекара како да приступи болеснику, да процени јачину и природу канцерског бола и на који начин да рационално примени могућности које пружа фармакотерапија сходно савременим стандардима у медицинској пракси. У последњем поглављу, под називом „Дефиниције и појмови који се односе на канцерски бол”, дате су прецизне и јасне дефиниције појмова везаних за бол, његове патофизиолошке, клиничке и фармакотерапијске аспекте, које се у овој монографији, као и у светској литератури користе. Правилна интерпретација и познавање прецизног значења ових појмова предуслов је за избегавање непотребних грешака, за правилну процену бола и адекватну примену аналгетске терапије.

Монографија представља синтезу научних сазнања, савремене праксе и водича за лечење канцерског бола и један од најзначајнијих подухвата у нашој медицинској јавности. Њен циљ је да на научној основи промовише рационалну примену аналгетика, пре свега морфина, али и других опиоидних лекова, у сузбијању канцерског бола. Ова књига би требало да буде незаобилазно штиво свих лекара, како оних који раде у примарној здравственој заштити, тако и оних у секундарној и терцијарној, као и специјализантима и постдипломцима који се сусрећу с онколошким болесницима. Ова монографија је резултат рада, стручности, искуства и дубоке хумане потребе њених аутора да дају подстрек аспекту фармакотерапије којем у нашој пракси досада није посвећено довољно пажње.

Др Ранка САМАРЦИЋ,
професор фармакологије на
Медицинском факултету у Београду

ПРОФ. ДР МИЛОШ А. ЈАНИЋИЈЕВИЋ (1947–2007)

Рођен је 1947. године у Врби, код Краљева. Медицински факултет у Београду завршио је као бриљантан и награђиван студент, а био је демонстратор на предмету Хистологија са ембриологијом. Године 1975. запослио се као лекар на Неурохируршкој клиници (сада Институт за неурохирургију Клиничког центра Србије), а од 1980. је специјалиста неурохирургије. Магистарски рад под насловом „Касни резултати оперативног лечења хидроцефалуса у деце методом вентрикуло-аурикулостомије” одбранио је 1979. године, а докторирао 1986. са темом „Глиоми хемисфера великог мозга”. Стручно се усавршавао у Националној болници у Лондону, Универзитетској болници у Цириху, Институту за неурохирурска истраживања у Кијеву и Неурохируршком институту на Универзитету Колорадо у Њујорку. Прошао је све фазе сарадничких и наставничких звања на Медицинском факултету у Београду: од асистента приправника до редовног професора. Изабран је за члана Научног друштва Србије 1996. године.

Био је директор Института за неурохирургију 1995–2000, потом начелник А одељења Института, председник Научног већа Клиничког центра Србије, секретар Удружења неурохирурга Југославије (од 1992) и председник Неурохируршке секције Српског лекарског друштва (од 2005). Био је члан Управног одбора Југословенског друштва за неуронауке, од 1996. члан Судскомедицинског одбора Медицинског факултета у Београду, потпредседник Етичког комитета СЛД, члан стручних комисија Министарства здравља за хируршке гране медицине и малигне болести, члан Уредничког одбора часописа Југословенског друштва за неуронауке „Клиничка и експериментална неурологија” и часописа „*Acta infectologica Yugoslavica*” Института за инфективне и тропске болести КЦС. За монографију „Тумори мозга”, коју је написао са сарадницима, добио је Октобарску награду града Београда 1994. године. За стручно-научни допринос у лечењу артериовенских малформација мозга добио је Повељу поводом 65. годишњице неурохируршке струке у Југославији. Руководио је научноистраживачким пројектом „Биолошки потенцијал интракранијалних тумора” и био сарадник на још три пројекта. Био је инструктор на првом курсу из неурохирургије (Београд, 1980), завршио је Југословенски семинар о употреби ласера у неурохирургији (Загреб, 1988), био преда-



вач на специјалистичком курсу „Ласери и апликације” (Београд, 1989), један од руководилаца научног програма примене ласера у неурохирургији (Дубровник, 1990) и међу првима применио ласер у хирургији интракранијалних тумора.

Највећи број истраживачких радова, докторска дисертација, истраживачки пројекти и награђена монографија односе се на различите хируршке аспекте лечења интракранијалних тумора. Међу првима је увео микрехируршку технику у операцијама глиома мозга, посебно се занимао за дубоке и средњолинијске туморе,

укључујући и туморе можданог стабла. Увео је метод директне стимулације кортекса мозга за време операције тумора локализованих у моторним зонама ради препознавања и поштеде примарног моторног поља. Био је сарадник у едицији „Протоколи” („Протокол дијагностике и лечења малигних тумора мозга”), у издању Института за онкологију и радиологију Србије 1993. У сарадњи с хирурзима ОРЛ специјалности установио је у Клиничком центру Србије интердисциплинарни хируршки приступ туморима базе лобање (комбинована транскранијална и трансфацијална операција у истом акту). Био је ментор у изради бројних магистарских радова и докторских дисертација из области неурохирургије и неурорадиологије, рецензент неколико књига и других публикација. Аутор је више од две стотине стручних и научних радова и шест књига.

Све то стигао је да уради у својих шездесет година проф. др Милош Јанићјевић, док га смрт није изненада покосила. Тешко да се могло више и боље. Оно највредније увек је негде између редова. Између награда и постигнућа. Много је онога што се не да набројати. Осећамо да смо изгубили драгог пријатеља и врхунског стручњака. Иако сте га увек могли питати за савет, иако је имао одговоре на скоро сва тешка питања, био је то човек ретке скромности, који не истиче себе и свој допринос, човек од којег нисте могли чути да од вас зна и може боље, који вас хвали опрезно и критикује праведно; човек који је умео да каже за многе незамисливу реченицу: „Мој колега је у овом послу одличан, он ће то урадити исто тако добро као што бих ја.” Ретке мудрости, ретког знања, вечно у трагању за савршенством, мајстор детаља, раскошан у излагањима, маштовит, талентован, престрог према

себи, никад сам себи довољно добар, никад савршен. А тако драгоцен. Болесницима, пријатељима, колегама, млађим лекарима.

Има ли бољег учитеља од оног који вас корак по корак води кроз минско поље могућих грешака док се још учите лекарском послу? Има ли драгоценијег пријатеља од оног који вам указује, док још нисте погрешили, на све могуће грешке и сва могућа спасења? Онај који за вас има и стрпљења, и времена, и знања, онај чији поглед тражите као потврду сопственог мишљења. Човек частан, професионалан, радан, човек какав се пожелети може и као руководилац и као сарадник. Тих колико и мудар, скроман колико и необичан. Волео је за себе да каже да је лечилац, да је државни доктор у државној болници, и да су му сви болесници исти. Учио нас је да нема узвишенијег позива од лекарског, да је љубав према човеку изнад свега. Учио нас је – ваљда и научио – да будемо њему бар мало слични.

До краја веран себи, живео је часно, скромно, како једино и може државни доктор од државне плате. Али је његово име велико, сјајно, несвакидашње и посебно. Част нам је што смо га познавали. Уздигнуте главе, са његовом породицом делимо бол великог губитка, јер, ма како брижан и посвећен породици био, ма како предано бринуо о болесницима, Миша је био и наш. Најмање свој, увек у бризи о неком другом. До последњег дана на послу, као да је смрт линија која се прекорачи у ходу, неприметно, умро је један диван човек и одличан лекар, прекинут у пола корака, недовршенога посла.

Остаје оно што једино може да вреди после суза: осећање захвалности и поноса.

*Доц. др Љиљана ВУЈОТИЋ,
Неурохируршка секција СЛД*

ОБРАЋАЊЕ ПРЕДСЕДНИКА СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА ПОВОДОМ 135. ГОДИШЊИЦЕ ОД ОСНИВАЊА СЛД

У 2007. години навршава се 135 година од оснивања Српског лекарског друштва. Као и када је о другим јубилејима реч, то је прилика да се сагледа далекосежност стваралачких импулса пређашњих генерација, преиспитају савремене вредности са позиција завештаних нам културних и историјских тековина, али и да се поглед смело усмери ка тренуцима када ће се, управо онако како ми то сад чинимо, будући нараштаји лекара дично освртати на достигнућа својих претходника.

Основано на иницијативу групе младих интелектуалаца који су се после завршених медицинских студија на европским универзитетима вратили у Србију, Српско лекарско друштво је већ тада било утемељено на идејама националног и друштвеног преображаја, слободе и боље будућности, и постало је средиште окупљања носилаца савремене медицинске мисли и науке у Србији и на Балкану. Настало је уочи Ђурђевдана 1872. (због чега је већ тада одлучено да тај празник буде крсна слава Друштва), а са редовним радом званично је отпочело 5. августа исте године и временом се развило у једно од огњишта српске науке и историјску тековину народа Србије, његове медицинске и опште културе.

Некадашњи медицински академски клуб данас је модерно струковно друштво свих лекара и стоматолога Србије, под чијим се покровитељством годишње одржи најмање хиљаду стручних састанака, симпозијума и конгреса. У његовом саставу су Друштво лекара Војводине Српског лекарског друштва, Друштво лекара Косова и Метохије Српског лекарског друштва и више од 80 подружница из свих делова Републике. Под окриљем Српског лекарског друштва основано је више од 80 специјалистичких секција и неколико интерсекцијских одбора, од којих већина активно ради. Богата издавачка делатност најпре се огледа у мноштву стручних часописа чији је Друштво издавач – „Српски архив за целокупно лекарство“, „Стоматолошки гласник Србије“, „АВС – Часопис ургентне медицине“, „Кардиологија“, „Радиолошки гласник Србије“, „Општа медицина“, „Archives of Gastroenterology and Hepatology“, „Archives of Toxicology, Kinetics and Xenobiotic Metabolism“ – а потом и у великом броју монографских публикација и листу „Лекар“, информативном гласилу Друштва.

Академија медицинских наука је орган Српског лекарског друштва који већ 30 година окупља најистакнутије лекаре и стоматологе различитих струка. Њени основни задаци су подстицање научноистраживачког рада у свим подручјима медицине, организовање тематских научних скупова, приступних предавања новоизабраних чланова, те едукативних састанака намењених лекарима различитих провенијенција и становништву. Сем тога, Академија је покренула

штампање серија публикација из домена медицинске историографије и научноистраживачког рада.

Српско лекарско друштво је 2006. године у складу са Законом о коморама здравствених радника формирало Лекарску комору Србије и Стоматолошку комору Србије.

У актуелном тренутку, стратешко место и улога Српског лекарског друштва је очување дигнитета лекарске професије и њена пуна повезаност са друштвеном заједницом и системом здравствене заштите у Србији. Оно на себе преузима лидерску улогу у успостављању високих стандарда медицинске науке, медицинских вештина, медицинске етике, едукације и здравствене заштите, и у перспективи себе види као специфичан подсистем интегрисан у целину здравственог система.

Глобализациони и интеграциони процеси, примена нових економских вредности и демографске промене у транзицији захтевају нов и ефикасан приступ здрављу, здравственом систему и лекарској професији и изискују обновљену и осавременјену улогу Српског лекарског друштва. На спољном плану то подразумева укључивање у међународну мрежу релевантних медицинских ауторитета и удружења и активну партнерску сарадњу у њеним оквирима. На унутрашњем плану пак то се огледа кроз омасовљење и реорганизацију Друштва, залагање за суштинско изједначавање приватног и државног сектора и усвајање универзалних, јавних критеријума за напредовање у струци, заснованих искључиво на професионалној компетенцији и етичким вредностима лекара, као и за унапређење истраживачких капацитета и кадрова у клиничким дисциплинама.

Српско лекарско друштво је организација чије су функције међународно и национално заступање професије и посредовање у процесима сарадње између здравствених професионалаца и друштва, као и између лекара и болесника. Због тога је Друштво носилац иницијатива за израду студија о социјалном положају лекара и условима и технологијама рада лекара у различитим срединама и нивоима заштите. Оно ће и даље настојати да оствари тесну сарадњу с удружењем за медицинско право и другим организацијама које се баве људским правима, правима деце и болесника, те да настави да спроводи здравствено просвећивање становништва.

Дуговечност Српског лекарског друштва, као и у времену које нам је претходило, треба тражити у истрајној посвећености његовој мисији – сталном унапређењу лекарске професије и њене незаменљиве улоге у очувању и одржању људског здравља и живота, самог по себи незаменљивог и ненадокнадивог.

Проф. др Војкан СТАНИЋ, председник СЛД

* Рукопис је достављен Уредништву 21. 5. 2007. године.

SERBIAN ARCHIVES OF MEDICINE

JOURNAL OF THE SERBIAN MEDICAL SOCIETY

YEAR 135

MAY - JUNE 2007

NUMBER 5-6

CONTENTS

ARTICLES

- Zoran Perić
INFLUENCE OF LOW-INTENSITY LASER THERAPY ON
SPATIAL PERCEPTION THRESHOLD AND
ELECTRONEUROGRAPHIC FINDING IN PATIENTS WITH
DIABETIC POLYNEUROPATHY. 263
- Snežana Babac, Dragoslava Đerić, Zoran Ivanković
NEWBORN HEARING SCREENING.....268
- Slobodan Dodić, Miroslav Vukadinović, Vladimir Sinobad
ROENTGENCRANIOMETRIC ANALYSIS OF THE ANGULAR
CRANIOFACIAL DIMENSIONS IN SUBJECTS WITH
TEMPOROMANDIBULAR DISORDERS. 274
- Biljana Penčić, Milica Dekleva, Vera Čelić, Zorica Rašić
MYOCARDIAL INFARCTION AND NOCTURNAL HYPOXAEMIA. 279
- Zorica Čaparević, Nada Kostić
THE INFLUENCE OF AGE AND THE BEGINNING OF
MENOPAUSE ON THE LIPID STATUS, LDL OXIDATION,
AND CRP IN HEALTHY WOMEN.....285
- Dragan Subotić, Dragan Mandarić, Ljiljana Andrić, Milan Gajić,
Tatjana Eminović, Nikola Atanasijadis, Predrag Dželetović
SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH LUNG CANCER
AND LIMITED LUNG FUNCTION – PREOPERATIVE
ASSESSMENT, OPERATIVE MORTALITY AND MORBIDITY. 292
- Predrag Gajin, Božina Radević, Dragoslav Nenezić, Nenad Ilijevski,
Rada Ješić-Vukićević, Đorđe Radak
DISTAL SPLENORENAL SHUNT WITH PARTIAL
SPLEEN RESECTION. 297
- Ivana Babović, Snežana Plešinac, Jasna Opalić, Darko Plećaš,
Aleksandar Ljubić
THE INFLUENCE OF DIRECT INTRAMUSCULAR
CORTICOSTEROID THERAPY ON PARAMETERS OF
VENOUS CIRCULATION IN HYPOXAEMIC FOETUSES.....300
- Miloš Pajić, Zoran Vukašinović
PRIMARY ABDUCTOR HIP CONTRACTURE AS DIAGNOSTIC,
PROGNOSTIC AND THERAPEUTIC PROBLEM IN
CHILD HIP PATHOLOGY. 305
- Ivana V. Radonjić, Aleksandar M. Džamić, Valentina S. Arsić-Arsenijević,
Slobodanka V. Đukić, Sanja M. Mitrović
IGG SERUM ANTIBODY RESPONSES IN SUSPECTED
LIVER CYSTIC ECHINOCOCCOSIS PATIENTS. 309
- Dragana Stamatović, Nada Bokan-Erdeljan
EFFECTS OF NONLINEAR ERROR CORRECTION OF
MEASUREMENTS OBTAINED BY PEAK FLOWMETER
USING THE WRIGHT SCALE TO ASSESS ASTHMA ATTACK
SEVERITY IN CHILDREN.....316
- Nedeljko Radlović, Zoran Leković, Marija Mladenović,
Dragana Ristić, Vladimir Radlović, Vojislav Lekić, Biljana Vuletić,
Jelena Đurđević, Milan Gajić
GILBERT'S SYNDROME IN CHILDREN – OUR EXPERIENCE. 320

- Dejana Vuković, Vesna Bjegović
ASSOCIATION BETWEEN SOCIO-ECONOMIC STATUS
AND SEXUAL BEHAVIOUR OF ADOLESCENTS 325

CASE REPORTS

- Branislava Milenković, Jelena Stojić, Aleksandra Dudvarski,
Vesna Bošnjak-Petrović, Maja Ercegovac
BENIGN SOLITARY FIBROUS PLEURAL TUMOUR
AND HYPOGLYCAEMIA.....329
- Radoje Čolović, Marijan Micev, Vladimir Radak, Nikica Grubor,
Nataša Čolović, Stojan Latinčić
STROMAL TUMOUR OF DUODENAL AUTONOMOUS
NERVES (PLEXOSARCOMA). 334
- Radmila Koš, Biljana Medo, Slobodanka Grković,
Dimitrije Nikolić, Silvija Sajić, Jelena Ilić
CAMPTOMELIC DYSPLASIA – A CASE REPORT. 338
- Momčilo Pavlović, Nedeljko Radlović, Zoran Leković, Karolina Berenji
ERYTHROMYCIN IN THERAPY OF
CYCLIC VOMITING SYNDROME. 341
- Tatjana Atanasijević, Slobodan Nikolić, Vesna Popović
DEATH DURING POLICE INTERROGATION – CASE REPORT.....345
- Dan Nemeş, Dan Poenaru, Oana Bereteu, Roxana Onofrei,
Elena Amaricai, Alina Totorean
TREATMENT POSIBILITIES IN ECTROMELIA.....346

REVIEW ARTICLES

- Dragomir Marisavljević
ORAL ANTICOAGULANT THERAPY: CLINICAL ASPECTS. 359
- Nada Suvajdzic-Vuković
THE ROLE OF VON WILLEBRAND PROTEASE IN
AETIOPATHOGENESIS OF THROMBOTIC
THROMBOCYTOPENIC PURPURA. 366
- Goran Belojević, Branko Jakovljević, Vesna Stojanov,
Katarina Paunović, Jelena Ilić
URBAN NOISE AND MYOCARDIAL INFARCTION
IN THE POPULATION. 370

EDUCATIONAL ARTICLE

- Gerold Stucki, Miloš Maksimović, Dragana Davidović, Jagoda Jorga
NEW INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF FUNCTIONING,
DISABILITY AND HEALTH. 375

HISTORY OF MEDICINE

- Mile Ignjatović
GENERAL AND MEDICAL CIRCUMSTANCES IN SERBIA
PRIOR TO THE SERBIAN MEDICAL SOCIETY FOUNDATION. 383