



СРПСКИ АРХИВ

ЗА ЦЕЛОКУПНО ЛЕКАРСТВО

ЧАСОПИС СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА ОСНОВАН 1872. ГОДИНЕ

ГОДИШТЕ 131

ЈАНУАР-ФЕБРУАР 2003.

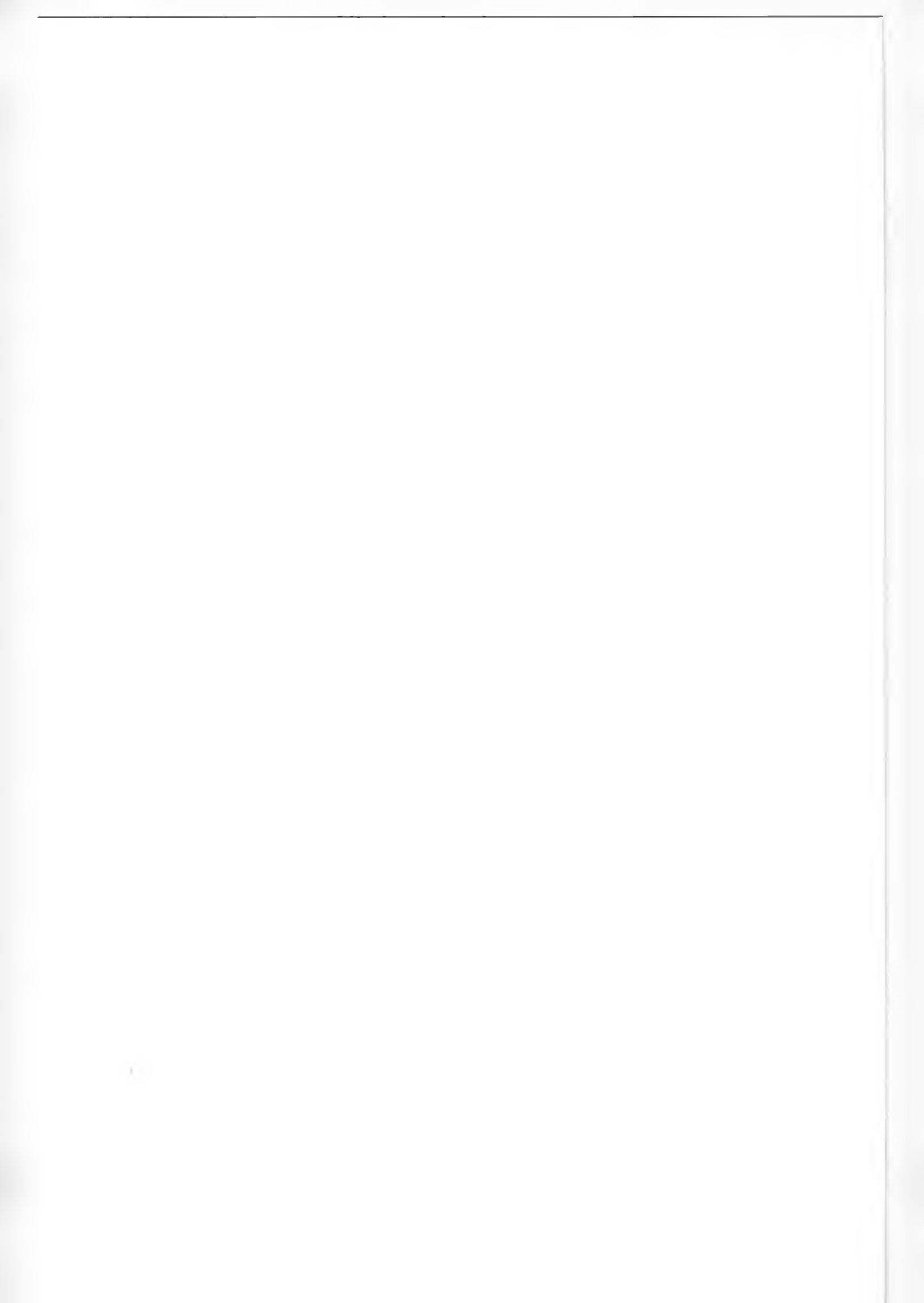
СВЕСКА 1-2

САДРЖАЈ

РАДОВИ

- Амира Пецо-Антић, Радован Богдановић, Емилија Голубовић, Милица Ђапић
ХРОНИЧНА БУБРЕЖНА ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈА КОД ДЕЦЕ У ЈУГОСЛАВИЈИ5
- Даница Буквић, Љубица Ђукановић, Славенка Јанковић
ПРИЛОГ ПРОУЧАВАЊУ КЛИНИЧКЕ СЛИКЕ И ФУНКЦИЈЕ БУБРЕГА БОЛЕСНИКА СА ЕНДЕМСКОМ НЕФРОПАТИЈОМ10
- Амира Хајрић-Егић, Жељко Миковић, Дејан Филимоновић, Анка Ћировић
ТРАНСФУЗИЈСКИ СИНДРОМ БЛИЗАНАЦА - ДИЈАГНОЗА И ПРОГНОЗА17
- Жељко Миковић, Весна Мандић, Милан Ђукић, Амира Егић, Дејан Филимоновић,
Никола Церовић, Мирјана Поповац
ЛОНГИТУДИНАЛНА АНАЛИЗА АРТЕРИЈСКИХ ДОПЛЕР ПАРАМЕТАРА КОД ЗАСТОЈА У РАСТУ ПЛОДА21
- Нађа Марић, Thomas Kamber, Thomas Schneider Axmann, Indra Dani, Мирослава Јашовић Гашић,
Владимир Р. Пауновић, Peter Falkai
ВОЛУМЕТРИЈСКА АНАЛИЗА СИВЕ МАСЕ, БЕЛЕ МАСЕ И ПРОСТОРА ЦЕРЕБРОСПИНАЛНЕ ТЕЧНОСТИ У СХИЗОФРЕНИЈИ26
- Шарлота Месарош, Јелена Друловић, Звонимир Левић, Весна Перић
НАЛАЗ МАГНЕТНЕ РЕЗОНАНЦЕ МОЗГА КОД БОЛЕСНИКА ОД МУЛТИПЛЕ СКЛЕРОЗЕ БЕЗ ОЛИГОКОЛОНАЛНИХ ТРАКА У ЛИКВОРУ31
- Душица Рисовић
ЛЕЧЕЊЕ ЕЗОТРОПИЈЕ СА ВИСОКИМ АС/А ОДНОСОМ36
- Слободан Митровић
СУБЈЕКТИВНА АКУСТИЧКА АНАЛИЗА ТУМОРСКЕ ДИСФОНИЈЕ ПРИМЕНОМ "RVN" СКАЛЕ40
- Јеремија Јосифовски, Љиљана Радошевић-Јелић
ЕНДОСКОПИЈА У ДИЈАГНОСТИЦИ И ЛЕЧЕЊУ ИНОПЕРАБИЛНОГ КАРЦИНОМА ЈЕДЊАКА НАКОН РАДИОТЕРАПИЈЕ И КОМБИНОВАНЕ РАДИО-ХЕМИОТЕРАПИЈЕ43

- Берислав Векић, Драган Радовановић, Мирослав Џветановић, Јован Живановић, Иван Павловић
"СКИП МЕТАСТАЗЕ" КОД КАРЦИНОМА РЕКТОСИГМЕ48
- Никола Јовановић, Радан Џодић, Александар Челебић, Милан Жегарац, Игор Ђуришић, Дејан Стојиљковић
ЛЕЧЕЊЕ ПОСТОПЕРАТИВНОГ БОЛА У СТАРИХ ОНКОЛОШКИХ ПАЦИЈЕНАТА ИНТРАВЕНСКОМ ПРИМЕНОМ 50% РАСТВОРА ГЛИКОЗЕ52
- Радоје Чоловић, Драгољуб Билановић, Миодраг Јовановић, Никица Грубор
УДАЉЕНИ РЕЗУЛТАТИ РЕКОНСТРУКЦИЈА БЕНИГНИХ СТЕНОЗА ЖУЧНИХ ВОДОВА55
- #### ПРЕГЛЕДНИ РАДОВИ
- Дејана Јовановић, Љиљана Беслаћ-Бумбаширевић, Марко Ерцеговац, Татјана Стошић-Опинћал
НЕУРОЛОШКИ АСПЕКТИ ЕКЛАМПСИЈА60
- Гордана Баста-Јовановић, Сања Радивојевић, Славиша Ђуричић
АДХЕЗИОНИ МОЛЕКУЛИ У WILMS-ОВОМ ТУМОРУ (I ДЕО)69
- Гордана Баста-Јовановић, Сања Радивојевић, Славиша Ђуричић², Марина Савин, Стево Шкодрић,
Гордана Буњевачки, Јован Хаџи-Ђокић, Вида Нешић
АДХЕЗИОНИ МОЛЕКУЛИ У WILMS-ОВОМ ТУМОРУ : ЕКСПРЕСИЈА И ЗНАЧАЈ БЕТА-КАТЕНИНА (II ДЕО)73
- Душица Симић, Небојша Ђуришић
НУТРИТИВНА ПОТПОРА У СИНДРОМУ КРАТКОГ ЦРЕВА77
- Драган Милић, Миљко Пејић
БЕЗТЕНЗИОНЕ ПРОЦЕДУРЕ У ХИРУРШКОМ ЛЕЧЕЊУ ПРЕПОНСКИХ КИЛА82
- Иван Игњатовић
НАСТАНАК УРОЛОГИЈЕ ПОЧЕТКОМ ДВАДЕСЕТОГ ВЕКА, ПУТ ОД ОПШТЕГ ХИРУРГА ДО ВРХУНСКОГ СПЕЦИЈАЛИСТЕ92
- IN MEMORIAM
НИКОЛА ВОЈВОДИЋ, (1934-2003)96
- IN MEMORIAM
ТРИВА ЛИТРИЧИН, (1915 - 1978)97
- ВЕСТИ
ИНТЕРНА МЕДИЦИНА ДАНАС И ПРАВЦИ ЊЕНОГ РАЗВОЈА98





СРПСКИ АРХИВ

ЗА ЦЕЛОКУПНО ЛЕКАРСТВО

ЧАСОПИС СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА ОСНОВАН 1872. ГОДИНЕ

ГОДИШТЕ 131

ЈАНУАР-ФЕБРУАР 2003.

СВЕСКА 1-2

ARCHIVUM SERBICUM

PRO UNIVERSA SCIENTIA ET ARTE

MEDICA RECIPIENDA

editum

A SOCIETATE MEDICORUM SERBICORUM

BELORADENSI

curante

exordem societatis sodali secretario

Professore D^re VLADANO GJOROJEVIĆ.

LIBER PRIMUS.

BELORADI,

in typographia principatus Serbici

1874.

Факсимил текста на првој страници прве свеске часописа,
објављене две године после оснивања часописа

УРЕЂИВАЧКИ ОДБОР

В. Д. Главни и одговорни уредника:

Војислав Н. Перишић

Помоћници Главни и одговорни уредника:

Љубица Божиновић, Владимир Славковић, Славина

Жижић-Борјановић

Чланови Уређивачког одбора:

Бела Балнић, Зоран Вукашиновић, Слободан Голубовић,

Бранислав Голднер, Славољуб Живковић, Љиљана

Јаносевић, Крста Јовановић, Небојша Лалић, Мирјана

Лапчевић, Зоран Мармут, Иван Миловић, Владимир

Пауновић, Милорад Павловић, Мирослава Первулов,

Недељко Радловић, Арсен Ристић, Милодраг Чолић,

Милица Чоловић, Радоје Чоловић

Власник и издавач: Српско лекарско друштво, 11000 Београд, Цориа Вашингтона 19

Председник: проф. др Зоран Иванковић

Председник Издавачког савета: проф. др Драгослав Ђукановић

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

Адреса електронске поште (E-mail): sparh@eunet.yu

Претплатна и експедиција: 11000 Београд, Цориа Вашингтона 19, телефон 011/3246-829

Жиро-рачуни: Српско лекарско друштво, Београд, бр. 40806-678-8-10883

Поштански претплатак: бр. 838

Припрема и штампа: Чугура принг, 11070 Нови Београд, Булевар Михаила Пупина 12а, тел: 011/311-92-32

УВОДНА РЕЧ ВРШИОЦА ДУЖНОСТИ ГЛАВНОГ И ОДГОВОРНОГ УРЕДНИКА СРПСКОГ АРХИВА

Поштоване Колеџинице и Колеге, цењени сарадници „Српског архива“, Овим бројем поново отпочиње редовно излажење нашег часописа дуге традиције и великог улога. Овај број садржи одређен број мањкавости и ситних техничких пропуса. Они су проистекли из чињенице да је Главни и одговорни уредник без лекторске и друге помоћи сам приредио прву свеску за јануар и фебруар. На то се и рачунало. Међутим, надам се да ће ипак имати разумевања када се узме у обзир квалитет радова и отпочињање новог процеса редовног излажења часописа. Унапред се захваљујем на разумевању. Свака Ваша примедба, критика, савети, и идеја је више него добродошла и користиће подизању квалитета „Српског архива“.

Војислав Н. Перишић

САДРЖАЈ

РАДОВИ

Амира Пецо-Антић, Радован Богдановић, Емилија Голубовић, Милица Ђапић ХРОНИЧНА БУБРЕЖНА ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈА КОД ДЕЦЕ У ЈУГОСЛАВИЈИ	5
Даница Буквић, Љубица Ђукановић, Славенка Јанковић ПРИЛОГ ПРОУЧАВАЊУ КЛИНИЧКЕ СЛИКЕ И ФУНКЦИЈЕ БУБРЕГА БОЛЕСНИКА СА ЕНДЕМСКОМ НЕФРОПАТИЈОМ	10
Амира Хајрић-Егнћ, Жељко Миковић, Дејан Филимоновић, Анка Ђировић ТРАНСФУЗИЈСКИ СИНДРОМ БЛИЗНАЦА - ДИЈАГНОЗА И ПРОГНОЗА	17
Жељко Миковић, Весна Мандић, Милан Ђукић, Амира Егнћ, Дејан Филимоновић, Никола Церовић, Мирјана Поповац ЛОНГИТУДИНАЛНА АНАЛИЗА АРТЕРИЈСКИХ ДОПЛЕР ПАРАМЕТАРА КОД ЗАСТОЈА У РАСТУ ПЛОДА	21
Нађа Марић, Thomas Kamber, Thomas Schneider Axmann, India Dani, Мирослава Јашовић Ганић, Владимир Р. Пауновић, Peter Falkai ВОЛУМЕТРИЈСКА АНАЛИЗА СИВЕ МАСЕ, БЕЛЕ МАСЕ И ПРОСТОРА ЦЕРЕБРОСПИНАЛНЕ ТЕЧНОСТИ У СХИЗОФРЕНИЈИ	26
Шарлота Месарош, Јелена Друловић, Звонимир Левић, Весна Перић НАЛАЗ МАГНЕТНЕ РЕЗОНАНЦЕ МОЗГА КОД БОЛЕСНИКА ОД МУЛТИПЛЕ СКЛЕРОЗЕ БЕЗ ОЛИГОКОЛОНАЛНИХ ТРАКА У ЛИКВОРУ	31
Душица Рисовић ЛЕЧЕЊЕ ЕЗОТРОПИЈЕ СА ВИСОКИМ АС/А ОДНОСОМ	36
Слободан Митровић СУБЈЕКТИВНА АКУСТИЧКА АНАЛИЗА ТУМОРСКЕ ДИСФОНИЈЕ ПРИМЕНОМ "RVH" СКАЛЕ	40
Јеремија Јосифовски, Љиљана Радошевић-Јелић ЕНДОСКОПИЈА У ДИЈАГНОСТИЦИ И ЛЕЧЕЊУ ИНОПЕРАБИЛНОГ КАРЦИНОМА ЈЕДЉАКА НАКОН РАДИОТЕРАПИЈЕ И КОМБИНОВАНЕ РАДИОХЕМИОТЕРАПИЈЕ	43
Берислав Векић, Драган Радовановић, Мирослав Цветановић, Јован Живановић, Иван Павловић "СКИП МЕТАСТАЗЕ" КОД КАРЦИНОМА РЕКТОСИГМЕ	48
Никола Јовановић, Радан Џодић, Александар Челебић, Милан Жегарац, Игор Ђуришић, Дејан Стојиљковић ЛЕЧЕЊЕ ПОСТОПЕРАТИВНОГ БОЛА У СТАРИХ ОНКОЛОШКИХ ПАЦИЈЕНАТА ИНТРАВЕНСКОМ ПРИМЕНОМ 50% РАСТВОРА ГЛИКОЗЕ	52
Радоје Чоловић, Драгољуб Билановић, Миодраг Јовановић, Никица Грубор УДАЉЕНИ РЕЗУЛТАТИ РЕКОНСТРУКЦИЈА БЕНИГНИХ СТЕПОЗА ЖУЧНИХ ВОДОВА	55
ПРЕГЛЕДНИ РАДОВИ	
Дејана Јовановић, Љиљана Беслаћ-Бумбаширевић, Марко Ерцеговац, Татјана Стошић-Опшићал НЕУРОЛОШКИ АСПЕКТИ ЕКЛАМПСИЈА	60
Гордана Баста-Јовановић, Сања Радивојевић, Славиша Ђуричић АДХЕЗИОНИ МОЛЕКУЛИ У ВИЛМСОВОМ ТУМОРУ (I ДЕО)	69
Гордана Баста-Јовановић, Сања Радивојевић, Славиша Ђуричић ² , Марина Савин, Стево Шкодрић, Гордана Буљевачки, Јован Хаџи-Ђокић, Вида Нешић АДХЕЗИОНИ МОЛЕКУЛИ У WILMS-ОВОМ ТУМОРУ : ЕКСПРЕСИЈА И ЗНАЧАЈ БЕТА-КАТЕНИНА (II ДЕО)	73
Душица Симић, Небојша Ђуришић НУТРИТИВНА ПОТПОРА У СИНДРОМУ КРАТКОГ ЦРЕВА	77
Драган Милић, Миљко Пејић БЕЗТЕНЗИОНЕ ПРОЦЕДУРЕ У ХИРУРШКОМ ЛЕЧЕЊУ ПРЕПОНСКИХ КИЛА	82
Иван Игњатовић НАСТАНАК УРОЛОГИЈЕ ПОЧЕТКОМ ДВАДЕСЕТОГ ВЕКА, ПУТ ОД ОПШТЕГ ХИРУРГА ДО ВРХУНСКОГ СПЕЦИЈАЛИСТЕ	92
IN MEMORIAM НИКОЛА ВОЈВОДИЋ, (1934-2003)	96
IN MEMORIAM ТРИВА ЛИТРИЧИН, (1915 - 1978)	97
ВЕСТИ ИНТЕРНА МЕДИЦИНА ДАНАС И ПРАВЦИ ЊЕНОГ РАЗВОЈА	98

CONTENTS

ARTICLES

A.Peco-Antic, R.Bogdanovic, E.Golubovic, M. Djapic CHRONIC RENAL FAILURE (CRF) IN CHILDREN IN YUGOSLAVIA.....	5
D. Bukvic, Lj. Djukanovic, S. Jankovic CONTRIBUTION TO INVESTIGATION OF KLINICAL PICTURE AND RENAL FUNCTION IN PATIENTS WITH ENDEMIC NEPHROPATHY	10
A.Hajric-Egic, Z.Mikovic, D.Filimonovic, A.Chirovic TWIN-TWIN TRANSFUSION SYNDROME - DIAGNOSIS AND PROGNOSIS.....	17
Đ. Miković, V. Mandić, M. Đukić, A. Egić, D. Filimonović, N. Cerović, M. Popovac A LONGITUDINAL ANALYSIS OF ARTERIAL DOPPLER PARAMETERS IN GROWTH RESTRICTED FETUSES	21
Nađa Marić, Thomas Kamer, Thomas Schneider Axmann, Indra Dani, Miroslava Jašović Gašić, Vladimir R. Paunović, Peter Falkai VOLUMETRIC ANALYSIS OF GRAY MATTER, WHITE MATTER AND CEREBROSPINAL FLUID IN SCHIZOPHRENIA.....	26
S. Mesaroš, J. Drulović, Z. Lević, V. Perić BRAIN MRI IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS WITH OLIGOCLONAL CEREBROSPINAL FLUID BANDS	31
D. Risović ESOTROPIA AND HIGH AC/A RATIO; THERAPY	36
S. Mitrovic SUBJECTIVE ACOUSTIC ANALYSIS OF TUMOR'S DYSPHONIA USING "RBH" SCALE.....	40
J. Josifovski, Lj. Radošević-Jelić ENDOSCOPIC DIAGNOSIS AND ASSESSMENT OF TREATMENT OF OESOPHAGEAL CARCINOMA AFTER RADIOTHERAPY AND COMBINED RADIO-CHEMOTHERAPY	43
B. Vekić, D. Radovanović, M. Cvetanović, J. Đivanović, I. Pavlović "SKIP METASTASIS" OF RECTOSIGMOIDAL CANCER	48
N. Jovanović, R. Džodić, A. Čelebić, M. Žegarac, I. Đurišić, D. Stojiljković TREATMENT OF POST-OPERATIVE PAIN IN OLD ONCOLOGY PATIENTS WITH INTRAVENOUS APPLICATION OF 50% GLUCOSE SOLUTION	52
R. Čolović, D. Bilanović, M. Jovanović, N. Grubor THE LONG-TERM RESULTS OF BENIGN BILE DUCT STRICTURES RECONSTRUCTION.....	55
REVIEW ARTICLES	
D. Jovanovic, Lj. Beslac-Bumbasirevic, M. Ercegovac, T. Stosic-Opincal NEUROLOGICAL ASPECTS OF ECLAMPSIA	60
G. Basta-Jovanović, S. Radivojević, S. Đurišić ADHESION MOLECULES IN WILMS TUMOR (PART I).....	69
G. Basta-Jovanovic, S. Radojevic, S. Djuricic, M. Savin, S. Skodric, G. Bunjevacki, J. Hadzi-Djokic, V. Nesic ADHESION MOLECULES IN WILMS TUMOR, BETA-CATENIN EXPRESSION AND SIGNIFICANCE (PART II)	73
D. Simić, N. Đurišić NUTRITIVE SUPPORT IN SHORT BOWEL SYNDROME (SBS)	77
D. Milic, M. Pejic, TENSION-FREE PROCEDURES IN THE TREATMENT OF GROIN HERNIAS.....	82
I. Ignjatovic APPEARANCE OF UROLOGY AT THE BEGINNING OF 20th CENTURY, FROM THE GENERAL SURGEON UP TO THE HIGHLY TRAINED SPECIALIST-	92
IN MEMORIAM	
NIKOLA VOJVODIĆ, (1934-2003)	96
IN MEMORIAM	
TRIVA LITRICIN, (1915 - 1978)	97
NEWS	
INTERNAL MEDICINE TODAY AND FURTHER DIRECTIONS	98

ХРОНИЧНА БУБРЕЖНА ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈА КОД ДЕЦЕ У ЈУГОСЛАВИЈИ

Амира ПЕЦО-АНТИЋ¹, Радован БОГДАНОВИЋ², Емилија ГОЛУБОВИЋ³,
Милица ЂАПИЋ⁴

Испред Педијатријског актива Нефролошке секције Српског лекарског друштва

1. Универзитетска Дечја клиника у Београду; 2. Институт за заштиту здравља мајке и детета, Нови Београд;
3. Институт за здравствену заштиту деце, Нови Сад; 4. Дечја болница у Нишу.

КРАТАК САДРЖАЈ: Циљ овог рада је био да анализира демографске карактеристике хроничне (НБИ) и терминалне инсуфицијенције рада бубрега (ТБИ) код болесника млађих од 19 година лечених у Србији у првој половини 2001. године. Преваленца НБИ је износила 4,7 у милион целокупне популације (мтп) или 14,1 у милион дечје популације (мцп) док су одговарајуће вредности за ТБИ биле 4,5 у мтп или 13,5 у мцп. Инциденца ТБИ је износила 4,35 у мцп за период јануар 2000- јануар 2002. Дечаци са НБИ су били значајно бројнији од девојчица (34:14); 60,4% дечака је било узраста између 6 и 19 година, док је у време када је дијагностикована НБИ 33,3 % дечака било млађе од 2 године. Узроци НБИ су били: рефлуксна нефропатија у 58,3%, конгениталне болести у 16,7%, фамилијарне/хередитарне болести бубрега у 14,6%, гломерулонефритис у 6,2% и Вилмсов тумор у 4,1% болесника. Рефлуксна нефропатија је била такође најчешћи узрок ТБИ (36,9%), а гломерулонефритис је био дговоран за настанак ТБИ код 23,9 % болесника. Код 53,3% рефлуксна нефропатија је била удружена са неуролошким променама у кичменом стубу а у 66,7% са обструкцијом доњих мокраћних путева. Већина болесника са НБИ (81,25%) и ТБИ (95,6%) су били са подручја Србије, а преостали су упућени на лечење из Црне горе и Републике Српске. Већина болесника са НБИ (65%) и ТБИ (80%) су лечени на Универзитетској Дечјој клиници у Београду. Код 46% болесника са НБИ ниво креатинина у серуму се налазио између 100 и 200 $\mu\text{mol/l}$, у 11% болесника он се кретао од 400 до 600 $\mu\text{mol/l}$ а 2% болесника се налазило у претерминалној НБИ. Сличан проценат (око 30 %) болесника је имао благу и тешку протеинурију. Анемија је била присутна у 54% болесника са НБИ, а артеријска хипертензија је нађена код 56% ових болесника. Болесници са ТБИ су већином лечени помоћу хемодијализе, а свега 23,9% је живело захваљујући раду трансплантираног бубрега.

Закључак: ово је прва национална студија о демографским карактеристикама педијатријске НБИ у Србији. Како је утврђена преваленца НБИ значајно нижа од оне у развијеним, западним и северним европским земљама, стварна преваленца НБИ у нашој средини је вероватно већа.

Повећање инциденце ТБИ од 2,85 на 4,35 у мцп може се објаснити бољом дијагнозом и лечење ових болесника.

Кључне речи: Хронична инсуфицијенција рада бубрега, терминална инсуфицијенција рада бубрега, деца, Србија

УВОД

Хронична бубрежна инсуфицијенција (НБИ) код деце представља стање хроничног, неповратног губитка функције бубрега који се мери падом клиренса ендогеног креатинина испод 80 ml/min/1,73 m^2 телесне површине, или порастом концентрација креатина у серуму изнад 2 стандардне девијације (СД) одређене према узрасту и полу болесника /1,2/. У крајњем стадијум НБИ, терминалној бубрежној инсуфицијенцији (ТБИ), код које је клиренс ендогеног креатинина мањи од 5 ml/min/1,73 m^2 телесне површине, дуже преживљавање обезбеђује једино терапија заменом бубрежне функције дијализом или трансплантацијом бубрега. Трансплантација бубрега, нарочито ако јој не претходи хронична дијализа

(преемптивна трансплантација) је оптимални вид лечења деце са ТБИ како са медицинског, тако и са економског становишта /3-5 /. Ради добре и рационалне организације лечења НБИ код деце и њене превенције, важно је да се познају њене демографске карактеристике. У Југославији до сада није постојао Регистар за децу која имају НБИ. Стога је први задатак новоформираног Педијатријског актива Нефролошке секције Српског лекарског друштва био да се образује такав Регистар. Овај рад има за циљ да изнесе главне карактеристике НБИ код деце у Југославији, које су анализиране на основу података првог Регистра деце са НБИ у Југославији.

Бубрежна болест	Број болесника	%
Озиљна нефропатија (озиљ.неф.)	28	58.3
Конгениталне болести (коп.бол)	8	16.7
Херидитарне/фамилитарне (Х/Ф)	7	14.6
Примарне гломерулске болести (ГП)	3	6.2
Тумори бубрега (Ту)	2	4.1

Табела 1: Узроци НВИ

МАТРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Крајем децембра 2000. и почетком јануара 2001. године на адресе свих педијатара нефролога и свих центара за хемодијализу у Србији послати су упитници (табела 1) са молбом да се дају тражени подаци за болеснике са НВИ који су млађи од 19 година. Попуњени упитници су скупљени до краја јуна 2001. године, па се подаци изнесени у овом раду односе на првих 6 месеци 2001. године.

РЕЗУЛТАТИ

У првој половини 2001. године у Југославији је лечено укупно 94 болесника са хроничном бубрежном инсуфицијенцијом млађих од 19 година. Од укупног броја, 48 болесника, означених у даљем тексту као НВИ, није захтевало терапију заменом бубрежне функције, а остали су имали ТВИ. Од њих 35 је лечено дијализом, а 11 болесника је живело захваљујући доброј функцији трансплантираног бубрега (граф 1).

Болесници са НВИ

У групи болесника са НВИ дечаци су били бројнији од девојкица (34:14; $p < 0.01$). У време регистрације, већина болесника је била узраста од 6 до 19 година (граф 2 а), а у време када је откривена НВИ преовлађивали су дечаци млади од 2 године (граф 2 б). Већина болесника (81,2%) је било са подручја републике Србије, а по 6,2% болесника су били са подручја Црне Горе и Републике Српске. Од болесника са подручја Србије 28,5% је било из Београда, 4,7% је било из Војводине, 4,7% су биле избеглице са подручја Косова и Метохије, док су остали били из других места Србије. Већина болесника (31/48 или 64,6%) је лечена на Дечијој клиници у Београду, 14 болесника је лечено у Институту за мајку и дете на Новом Београду (29,2%), 2 болесника у Нишу и 1 болесник у Новом Саду.

Узроци НВИ су представљени на табели 1 и графикама 3 и 4. Најчешћи узрок НВИ код наших болесника (58%) је била озиљна нефропатија која је у већини случајева била последица обструктивне уропатије (92,8%) са (28,6%) или без везикоуретералног рефлукса. У време када је откривена НВИ, озиљна нефропатија је била најчешћи узрок НВИ код децека млађих до 2 године, а код девојкица у узрасту од 6-12 година. Конгениталне болести бубрега су биле узрок НВИ у 16,7% болесника. Од њих је најчешћа била дисплазија бубрега (62%) са или без других анормалија

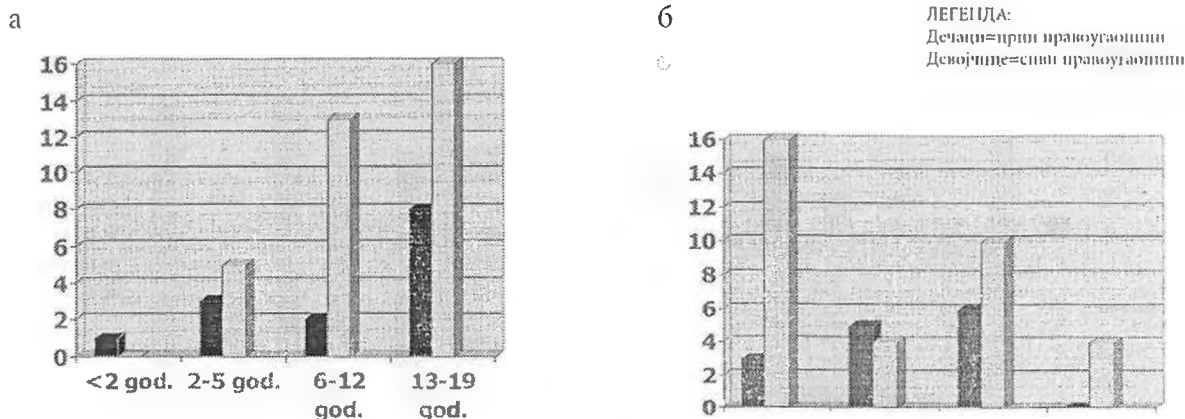


Графикон 1: Узраст болесника са НВИ, ТВИ и добром функцијом трансплантираног бубрега (Тх) лечених у Србији у првој половини 2001. године

мокраћних путева, затим олигомеганефронска хипоплазија (25%) и хипоплазија/дисплазија бубрега (13%). Фамилитарно/херидитарне нефропатије су биле узрок НВИ код 14,6% болесника. Од њих најчешћа је била рецесивно наследна полицистична болест бубрега (57%), затим цистиноза (29%) и фамилитарни конгенитални нефротски синдром (14%). Примарне гломерулске болести су довеле до НВИ код свега 6,7% болесника. Од њих са једнаком учесталошћу су се нашли фокална гломерулска склероза, мезангиопролиферативни и мембранопролиферативни гломеруло-нефритис. Вилсов тумор је код 2 од 48 болесника довео до НВИ. Код једног болесника НВИ је настала због билатералне локализације тумора, а код другог је откривена 10 година после одстрањена тумора.

Удружене болести са НВИ је имало 10 од 48 болесника. Троје болесника је имало психомоторну ретардацију, 2 урођену срчану ману, а остали појединачни болесници су имали једну од наведених оболења: епилепсија, фиброза јетре, бронхијална астма, иноперабилни тумор абдомена и Laurence Moon-Bardet синдром.

Тежина НВИ је процењена на основу резидуалне бубрежне функције, величине протениурије и тежине анемије. Степен преостале бубрежне функције је одређен на основу концентрација креатинина у серуму. Скоро половина болесника (46%) је имала серумске концентрације креатинина између 100 и 200 $\mu\text{mol/l}$, код 30% је креатинин серума био између 201 и 400 $\mu\text{mol/l}$, 11% је имало креатинин у серуму од 400 до 600 $\mu\text{mol/l}$, 11% између 80 и 100 $\mu\text{mol/l}$, а 2% је било у претерминалном стадијуму бубрежне инсуфицијенције са концентрацијама серумског креатинина већим од 600 $\mu\text{mol/l}$. Тешку протениурију, већу од 1 г за 24 h, имало је 38% болесника, умерену протениурију, од 500 до 1000 мг/24 h, 15% болесника, благу протениурију са вредностима од 150 до 500 мг/24 h имало је 36% болесника, док се нормална протениурија нашла у 11% болесника. Нешто мање од половине болесника (46%) је имало



Графикон 2: Узраст и пол болесника са НВИ лечених у Србији; а) у првој половини 2001. године; б) кад је откривено НВИ
ЛЕГЕНДА: Дечаки=црни правоугаоници, Девојчице=сиви правоугаоници

концентрације хемоглобина веће од 110 г/л, 37% је имало благу анемију са концентрација хемоглобина у крви између 91 и 110 г/л, а остали (13%) су имали умерену (Hb од 70-90 г/л) или тешку анемију (Hb мање од 70 г/л).

Лечење НВИ. Болесници са НВИ су лечени конзервативно. За сузбијање реналне остеодинтрофије код 32 болесника је примењен Rocaltrol или Alfa D3, у дози 0,25 μ мцг (25% болесника) или 0,5 μ мцг (19% болесника) сваки дан или 0,25 μ мцг сваки други дан (24% болесника). Поред тога 29 болесника је добијало калцијум карбонат, најчешће у дози 1-3 г дневно (82,7% болесника). Повишен крвни притисак је имало 27 (56,2%) болесника који су најчешће (62,9%) лечени инхибиторима ангиотензин конвертирајућег ензима (АСЕ) било у форми рамиприла (41%), каптоприла (35%) или еналаприла (24%).

Болесници са терминалном бубрежном инсуфицијенцијом

Укупно је регистровано 35 болесника млађих од 19 година који су имали терминалну бубрежну инсуфицијенцију и лечени су дијализом. Девојчица је било 18, а дечака 17. Највише болесника је било узраста 13-19 година. Из Београда је било 20%, 23% из Војводине, 6% су били избегла лица и 51% је било из осталих делова Србије. Сви болесници су лечени хроничном хемодијализом, већином на Дечијој клиници у Београду (80%).

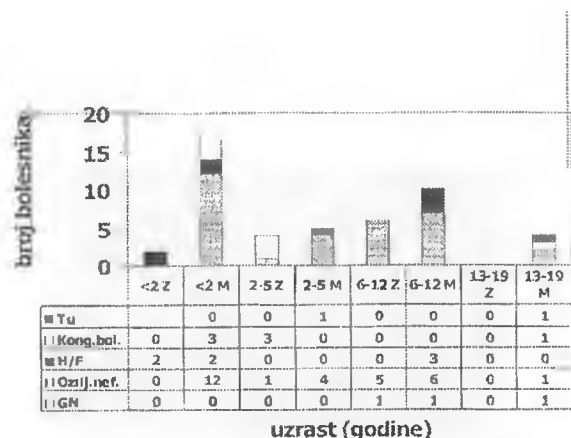
Трансплантирани болесници

Укупно је било 11 болесника млађих од 19 година, 6 дечака и 5 девојчица, који су живели захваљујући доброј функцији трансплантираног бубрега живог сродника (8 од 11) или кадавера (3/11). Већина (10/11) су били узраста између 13 и 19 година. Десет болесника је било из Србије, један болесник из Црне Горе и један из Републике Српске.

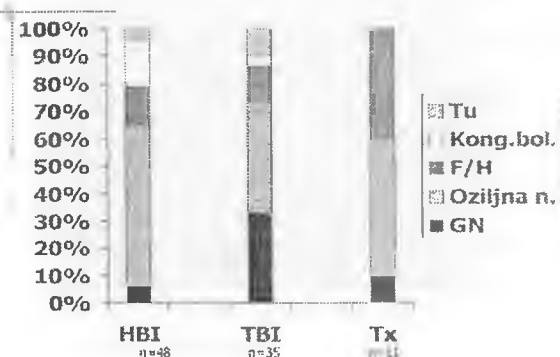
ДИСКУСИЈА

Преваленца НВИ у стадијуму болести који још увек не захтева дијализу је мање позната у односу на ону која

се односи на ТВИ. Разлози су вишеструки, а један од главних јесте да се болест у раним фазама НВИ мање препознаје и региструје. Подаци из светске литературе који се односе на децу са НВИ су оскудни, а у нашој средини су до сада потпуно недостајали. Према Leupmann-у, у Швајцарској је 1976. године преваленца НВИ код деце млађе од 16 година износила 4,5 у милион целокупне популације (мтп) (6), а 1991. године она је била 6 у мтп, односно 28 у милион дечије популације (мцп) (6,7). Шведски аутори такође налазе значајно повећање преваленце НВИ код деце узраста 1-15 година, кад пореде 1980. и 1986. годину (8, 9). С обзиром да ово повећање преваленце прати економски и здравствени стандард наведених земаља, вероватно је резултат боље дијагностике и преживљавања болесника са НВИ. Код нас је јуна 2001. године преваленца НВИ код деце млађе од 19 година била 4,7 у мтп или 14,1 у мцп што уствари одговара оној крајем 70-их и почетком 80-их година прошлог века у развијеним европским земљама (6-8). Другим речима, број регистрованих болесника са НВИ је и код нас сигурно већи, што ће вероватно потпунија регистрација ових болесника у будућности показати. Насупрот овоме, регистрација деце са терминалном бубрежном инсуфицијенцијом код нас се је све потпунија што може да потврди пораст инциденце ових болесника (10). Тако је у периоду од 1980 -1990 године проседан годишњи број нових болесника млађих од 19 година са подручја претходне Југославије износио 11,6 или 1,59 у мцп, у периоду од 1990-2000 он је и поред смањења становника достигао 9 нових болесника годишње или 2,85 у мцп, а у току последње 2 године инциденца деце са ТВИ који се лече у Југославији износи 13,5 нових болесника годишње или 4,35 у мцп, што одговара подацима неких европских земаља попут Данске, Норвешке, Немачке и Шпаније (4). Повећању инциденце ТВИ вероватно доприноси боља дијагностика и лечење болесника са бубрежном инсуфицијенцијом, као и чињеница да скоро сва деца започињу терапију замене бубрежне функције у једном центру, на Дечијој клиници у Београду, па је увид у број ових болесника лакши и потпунији. Преваленца деце са ТВИ јуна 2001.



Графикон 3: Узроци HBI у односу на узраст и пол болесника у време када је откривена HBI (девојчице означене као Z, дечаки као M)



Графикон 4 : Узроци (%) HBI и TBI код деце лечене у Србији у првој половини 2001. године

године је износила 46 деце са TBI млађе од 19 година, или 13,5 у мцп по чему се сврставамо уз Велику Британију, Израел, Румунију, Португал и Норвешку (4). Једна четвртина наших болесника са TBI живи нормално захваљујући успешној трансплантацији бубрега, док се остали одржавају у животу захваљујући интермитентној, хроничној хемодијализи. У односу на податке које наводе развијене земље Европе и Америке (3,4), број трансплантираних болесника код нас је значајно мањи, а хронична перитонеална дијализа се ретко примењује (10).

У Југославији дечаки чешће оболевају од HBI него девојчице (34:14). У време откривања HBI дечаки су били бројнији од девојчица у старосним групама најмлађе деце (<2 год.) и деце школске доби (6-19 год.). У време регистрације HBI (прва половина 2001. године) дечаки су бројнији у свим старосним групама осим у групи најмлађе деце. Нема значајне разлике између полова код деце са TBI. Највећи број дечака и девојчица са TBI је старије од 13 година.

Најчешћи узрок HBI и TBI у Југославији јесте озбиљна нефропатија. Конгенитална обструкција мокраћних путева и/или неурогена мокраћна бешика су најчешћи узроци озбиљне нефропатије код деце у Југославији. Ожиљна нефропатија се као узрок HBI налази чешће код дечака млађих од 2 године и у доби од 6-12 година, а код девојчица је она најчешћа у доби од 6-12 година. Ови наши подаци се разликују у односу на оне из развијених земаља Западне и Северне Европе и Америке (3,4,9), а слични су подацима које наводе турски аутори (11).

Претерминална бубрежна инсуфицијенција је била присутна у 13% болесника са HBI. Око половине болесника је имало артеријску хипертензију и/или анемију. Превенција или лечење реналне остеодистрофије је примењено код 66,7% болесника са HBI. Највећи број ових болесника је лечен са калцијум карбонатом у дози од 1-3 г дневно уз Алфа Д3 у дози од 0,25мцг сваки или сваки други дан. Болесници са HBI који се лече у Југославији су већином са подруч-

ја Србије, а мањи број је са подручја Црне Горе или Републике Српске, или су избеглице са подручја Косова и Метохије. Највећи број деце са HBI (65%) и скоро сва деца са TBI (80%) леце се на Дечијој клиници у Београду.

ЗАКЉУЧЦИ:

Процењена преваленца HBI код деце у Југославији од 14,1 у мцп је мања у односу на ону у развијеним земљама Европе што захтева потпунију регистрацију ових болесника. Пораст инциденце деце са TBI је сигурно одраз њене боље дијагностике и лечења. Проценат трансплантираних болесника у односу на укупан број деце са TBI (22,2%) је мали што упућује на потребу боље организације трансплантације бубрега код деце у оквиру развоја кадаверичне трансплантације бубрега у Југославији. Чињеница да је озбиљна нефропатија, односно обструктивна нефропатија најчешћи узрок HBI у нашој средини захтева бољу превенцију у смислу раног, пренаталног откривања и бољег лечења.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Popovic-Rolovic M (1983) Hronična bubrezna insuficijencija. U Pedijatrija, urednik Korac D. Medicinska knjiga Beograd-Zagreb, str 477-481.
2. Nephrology/Urology In Memorix Pediatrics edited by D.Harms, J.Scharf, Charman&Hall Medical (1997) pp 177.
3. Excerpts from United states renal data system 1998 Annual data report, Pediatric End-stage Renal disease, AJKD (1998) 32: S 98-S 108.
4. Mehls O, Rigden S, Ehrich E, Bertoux F, Jones E, Valderrabano F, on behalf of the EDTA-ERA Registry. Report on management of renal failure in Europe, XXV, 1994. The child-adult interface. Nephrol Dial Transplant (1996) 11(Suppl.1):22-36.
5. Peco-Antic A, Popovic-Rolovic M, Jovanovic O, Kostic M, Kruscic D, Marsenic O, Pejic I. Medium and long-term prognosis of pediatric renal transplant patients. Medicinska istrazivawa (1999);33 (sveska 1): 85-88.
6. Leumann E. Die chronische Niereninsuffizienz in Kindesalter. Schweiz Med Wochenschr (1976) 106:244.

7. Leumann E. Chronic renal failure (CRF) In Practical Paediatric nephrology edited by Leumann E, Turi S, Matheova E. Teaching and training Course in pediatric Nephrology, Kosice 1993. RESULT Company, Kosice 1994.
8. Helin I, Winberg J. Chronic renal failure in Swedish children. *Acta Paediatrica* (1980) 69:607-611.
9. Esbjorner E, Aranson S, Berg M, Jodal M, Linne T. Children with chronic renal failure in Sweden 1978-1985. *Pediatr nephrol* (1990) 4:249-252.
10. Peco-Antic A, Popovic-Rolovic M, Jovanovic O, Marsenic O, Babic D, Kostic M, Krusic D, Culic D i Trajkovic D. Dvadesetogodišnje iskustvo u lečenju dece sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom u Jugoslaviji, *Srpski Arhiv* (2000):128:363-369.

CHRONIC RENAL FAILURE (CRF) IN CHILDREN IN JUGOSLAVIA

Amira PECO-ANTIC¹, Radovan BOGDANOVIC², Emilija GOLUBOVIC³, Milica DJAPIC⁴

ON BEHALF OF SERBIAN PEDIATRIC NEPHROLOGY WORKING GROUP

1.University Children's Hospital, 11000 Belgrade, Serbia; 2.Institute of Mother&Child Health of Serbia, 3.Institute of Child Health, Novi Sad; 4. Childrens hospital Nis.

Abstract: The aim of this study was to analyse the demographic variables of chronic non-terminal (CRF) and terminal (TRF) renal failure patients (pts) younger than 19 years treated in Serbia in June 2001. The prevalence of CRF pts was registered as 4,7 per million total population (pmtp) or 14,1 per million child population (pmcp) while corresponding values for TRF pts were 4,5 pmtp or 13,5 pmcp. The incidence of TRF pts during the period Jan.2000-Jan.2002 was 4,35 pmcp. Boys dominated only among CRF pts (34:14); 60,4% beeing between the ages of 6 and 19 yrs while at the time of diagnosis of HBI, 33,3 % of boys were yanger than 2 yrs.The causes of CRF were: reflux nephropathy 58,3%, congenital kidney disease 16,7%, familial/hereditary 14,6%, glomerulonephritis 6,2% and Willms tu 4,1%. Reflux nephropathy was also the most common underlying disease of TRF accounted for 36,9% of total cases, while glomerulonephritis was responsible for 23,9 %. Reflux nephropathy was associated with neural tube defect in 53,3% and with congenital lower urinary tract obstruction in 66,7%. The most of CRF (81,25%) and TRF pts (95,6%) were from Serbia, the others were from Monte Negro and Republic Srpska. The most of CRF (65%) and TRF (80%) pts were treated in University

Children's Hospital in Belgrade. Of CRF pts 46% had serum sreatinine 100-200 $\mu\text{mol/l}$, in 11% of pts it was 400-600 $\mu\text{mol/l}$ and 2% of pts were in pre-terminal CRF. One third of CRF pts had proteinuria 150-500 mg/l, and second third had proteinuria greater of 1000 mg/l. Anemia was present in 54% of CRF pts, and arterial hypertension in 56%. Hemodialysis was dominant treatment modality for TRF pts and only 23,9% had functioning transplant.

Conclusion: This is the first national study of demographic characteristics of pediatric CRF in Serbia. Since its prevalence is considerably lower than that in Western and North European countries the true prevalence is some what higher. The increasing incidence of pediatric TRF from 2,85 pmcp to 4,35 pmcp reflect better diagnosis and treatment of these patients in the recent years.

Key words: chronic renal failure, terminal renal failure, children, Serbia

Dr Amira Peco-Antic
University Children's Hospital
Tirsova 10
11000 Belgrade

ПРИЛОГ ПРОУЧАВАЊУ КЛИНИЧКЕ СЛИКЕ И ФУНКЦИЈЕ БУБРЕГА БОЛЕСНИКА СА ЕНДЕМСКОМ НЕФРОПАТИЈОМ

Даница БУКВИЋ¹, Љубица ЂУКАНОВИЋ², Славенка ЈАНКОВИЋ¹

1. Завод за ендемску нефропатију Лазаревац; 2. Институт за урологију и нефрологију, КЦ Србије, Београд;
3. Институт за епидемиологију, Медицински факултет, Београд.

КРАТАК САДРЖАЈ: Циљ рада је био да се испита функција бубрега у оболелих од ендемске нефропатије у различитим фазама болести, са посебном пажњом према групи у раној фази болести, са нормалним клиренсом креатинина. Испитивањем је обухваћено 119 оболелих од ендемске нефропатије груписаних према вредностима клиренса креатинина у четири групе. У првој групи су били оболели са нормалним вредностима клиренса креатинина. Дијагноза болести је постављена на основу критеријума Даниловића и Велимировића. Резултати показују да није било сигнификантне разлике у односу на пол испитаника оболелих од ендемске нефропатије ($p > 0,05$). Чак и у клинички раној фази болести нашли смо карактеристичну боју коже у 13 (15,48 %) случајева. У 11 (13,9 %) испитаника који су били у клинички раној фази болести регистрована је смањена величина бубрега ехосонографском методом, а у 44 (51,19 %) радиоизотопском методом. Анализа серума оболелих у различитим фазама болести показује да је ендемска нефропатија неинфламаторна болест. Анемија је расла са прогресијом хроничне бубрежне инсуфицијенције и средња вредност хемоглобина је била смањена тек у фази бубрежне хипофункције. Квантитативно мерена протеинурија је била блага и ни у једној фази обољења није прелазила 1,0 гр/л. 65,48 % испитаних пацијената прве групе имали су смањену осмолалност урина. Тубулске функције бубрега су оштећене већ у раним фазама болести у оболелих од ендемске нефропатије.

Кључне речи: ендемска нефропатија, клиничка слика, тубулске функције бубрега

УВОД

Клиничка слика ендемске нефропатије је детаљно описана већ у првим радовима (1,2). Детаљна испитивања тубулских функција у оболелих од ендемске нефропатије, до сада, рађена су на релативно малом броју болесника. Обично су испитиване појединачне тубулске функције (3,4,5,6,15). Разлог овоме је што је већина испитаника била у хроничној бубрежној инсуфицијенцији.

ЦИЉ РАДА

Циљ овог рада је био да се испита функција бубрега у оболелих од ендемске нефропатије у различитим фазама болести, са посебном пажњом према групи у раној фази болести, са нормалним клиренсом креатинина.

ИСПИТАНИЦИ И МЕТОДЕ

Испитивањем је обухваћено 119 оболелих од ендемске нефропатије у различитим фазама болести. Дијагноза болести је постављена на основу епидемиолошких и клиничких критеријума Даниловића (7) и Велимировића (8).

Груписање испитаника је извршено према вредностима клиренса креатинина у четири групе. У првој групи били су болесници са нормалним вредностима клиренса креатинина, који су живели у ендемском селу више од 20 година, који су имали позитивну породичну анамнезу ендемске нефропатије, протеинурију и најмање један од следећих критеријума: оштећење концентрационе способности бубрега, смањење осмолалности урина, анемију, гли-

Групе Groups	Број испитаника Number of patients	Пол Sex		Узраст Age		Клиренс креатинина Creatinine clearance values	
		Мушки Male	Женски Female	X	SD	X	SD
I	84	39	45	54.02	12.85	148.51	36.24
II	11	3	8	63.36	13.22	75.73	9.48
III	10	4	6	69.70	8.65	41.59	12.19
IV	14	7	7	57.50	18.49	2.79	4.79
Статистичка значајност Statistical significance		$p > 0.05$		$p = 0.002$		$p = 0.000$	

Табела 1. Основни подаци о болесницима поделјеним у групе према клиренсу креатинина

Table 1. Data of patients grouped according creatinine clearance values

Рај је прихваћен за штампу 17.6.2002.

Групе Groups	Hb		Hct		SE		Целокуп. белан. Total proteins		Холестерол Cholesterol		Фибриноген Fibrinogen	
	x	SD	x	SD	x	SD	x	SD	x	SD	x	SD
I	141.67	16.12	0.41	0.03	17.71	12.73	68.50	3.73	5.05	0.91	3.26	0.97
II	132.64	15.32	0.38	0.03	37.09	40.00	69.90	3.99	4.57	0.82	4.65	2.44
III	107.20	19.70	0.32	0.06	46.20	20.50	67.30	3.13	5.00	1.36	4.42	1.94
IV	82.50	30.56	0.23	0.08	48.21	36.20	60.85	18.44	4.17	1.51	3.67	1.75
Статист. Statistical	знач. significance		p=0.000		p=0.000		p=0.002		p=0.02		p=0.002	

Табела 2. Резултати лабораторијских испитивања крви

Table 2. Results of laboratory analysis of serum

Легенда: Hb- хемоглобин; Hct- хематокрит; SE - седиментација еритроцита; X- средња вредност; SD- стандардна грешка
Caption: Hb- hemoglobin; Hct- hematocrit; SE - Erythrocyte sedimentation rate; X- mean values; SD- standard error

Групе Grupe	Протеинурија (Биурет) Proteinuria		Еритроцитурја Erythrocyturia			Леукоцитурја Leucocyturia			Бактериурија Bacteriuria		
	x	СД	НЕ	ДА	%	НЕ	ДА	%	НЕ	ДА	%
I	247.31	97.14	68	16	19.05	72	12	14.28	69	15	17.68
II	356.18	226.74	11	0	0.00	8	3	27.27	10	1	9.09
III	652.20	606.66	8	2	20.00	8	2	20.00	8	2	20.00
IV	326.50	566.86	12	2	14.28	12	2	14.28	12	2	14.28
Статист. значајност Statistical significance	p=0.000								p>0,05		

Табела 3. Резултати лабораторијских испитивања мокраће

Table 3. Results of laboratory analysis of urine

козурију или бета-2- микроглобулинурију. Они су били означени као „суспектни“, и били су у клинички раној фази болести. Остале три групе обухватиле су оболеле са доказаном дијагнозом ендемске нефропатије и манифестним знацима хроничне бубрежне инсуфицијенције.

Болесници су били детаљно испитани да би се искључила сва друга бубрежна обољења.

Урађен је клинички преглед, преглед крви (одређивање седиментације еритроцита, хемоглобина, еритроцита, леукоцита, ретикулоцита, одређивање урее, креатинина, гликемије, холестерола, триглицерида, мокраћне киселине, фибриногена, електролита, целокупних беланчевина, албумина, трансминаза, алкалне фосфатазе, билирубина, бета 2 микроглобулина флуороимуноесеј методом) и урина (мерање диурезе, специфичне тежине урина, осмолалности урина, квалитативно и квантитативно одређивање протеинурије, преглед седимета урина, одређивање гликозурије, урее, креатинина, К и Na, Са и Р у урину, бета-2 микроглобулина флуороимуноесеј методом). Ради процене тубулских функција урађени су следећи тестови: клиренс урее и креатинина, фракција екскреције натријума, тубулска реапсорпција фосфата, проба концентрације је рађена жељањем и питресинским тестом. Свим болесницима урађена су радиоизотопска испитивања (статичка сцинтиграфија бубрега и радиоренограм), као и ехосонаграфија бубрега и радиолошка испитивања (нативни снимак бубрега, интравенска и инфузиона уриографија).

Резултати испитивања су обрађени одговарајућим епидемиолошким и статистичким техникама.

Израчунати су статистички параметри: средња вредност (X), стандардна девијација (SD), анализа варијансе за сва обележја, X2 тест, коефицијент корелације.

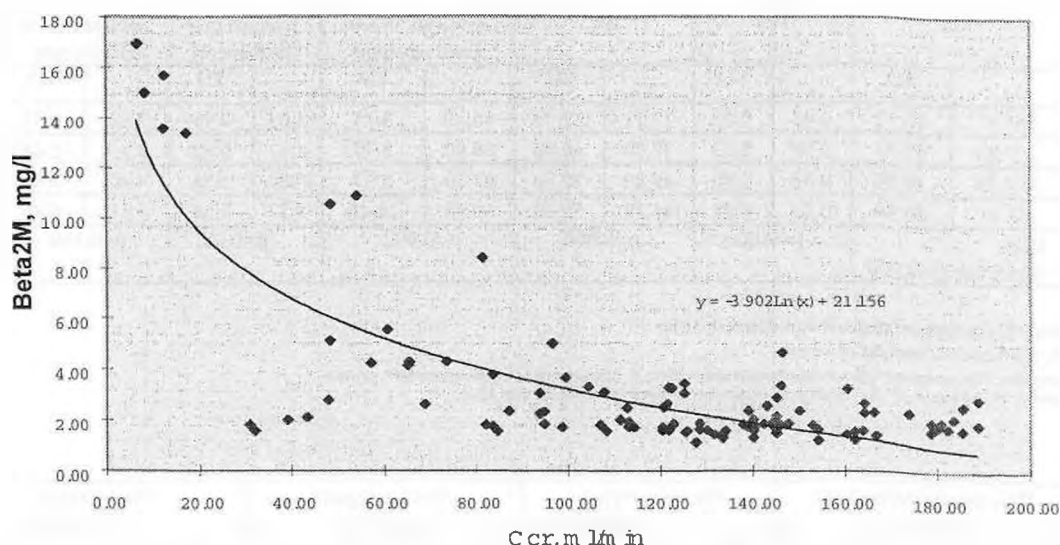
РЕЗУЛТАТИ

Дистрибуција оболелих по полу указује да се ендемске нефропатија јавља незнатно чешће код особа женског пола. Однос између мушкараца и жена износио је 1:1,2.

Проценат заступљености карактеристичне бледо жуте боје у оболелих растао је од прве до четврте групе, паралелно са порастом степена бубрежне инсуфицијенције (у групи I 15,48%; групи II - 45,45 %; групи III- 80,00 %; групи IV- 85,71 % испитаника имало је промењену боју коже; X2=40,65; p=0,000; DF=3). Није било знакова запаљеног синдрома у крви, нити статистички значајних знакова инфекције у сединету урина у различитим фазама обољења. Са опадањем вредности клиренса креатинина расте вредност бета 2 микроглобулина у серуму (p=0,657; p=0,002).

Смањење величине бубрега оболелих од ендемске нефропатије регистровано је већ у клинички раној фази болести.

Коефицијент осмолалности (Уосм/Посм) је био смањен код 65 % (55/84) испитаних прве групе, а 31,25 % (25/84) испитаника у клинички раној фази болести имало је нарушену концентрациону способност, одређену пробом концентрације. Концентрациона способност у оболелих од ендемске нефропатије слаби са прогресијом бубрежне инсуфицијенције.



Графикон 1. Корелација између вредности бета-2 микроглобулина у серуму и клиренса креатинина
Figure 1. Correlation between creatinine clearance and serum values of beta 2 microglobulin

Групе Groups	Број Number	Величина бубрега Kidney size							
		9-10cm		8-9cm		<8cm		Укупно Total	
		Број	%	Број	%	Број	%	Број	%
I	84	10	11.90	1	1.19	0	0.00	11	13.09
II	11	3	27.27	0	0.00	0	0.00	3	27.27
III	10	3	30.00	5	50.00	1	10	9	90.00
IV	14	0	0.00	12	85.71	1	7.14	13	92.86
Статистичка значајност Statistical significance									
p=0.002;									

Табела 4. Број болесника са смањеном величином бубрега мереном ултразвуком
Table 4. Number of patients with reduced kidney size measured by sonography

Групе Groups	Број Number	Величина бубрега Kidney size							
		9-10cm		8-9cm		<8cm		Укупно Total	
		Број	%	Број	%	Број	%	Број	%
I	84	29	34.52	12	14.28	2	2.38	43	51.19
II	11	2	18.18	4	36.36	3	27.27	9	81.82
III	10	2	20.00	1	10.00	6	60.00	9	90.00
IV	14	1	7.14	0	0.00	13	92.85	14	100.00
Статистичка значајност Statistical significance									
p=0.000									

Табела 5. Резултати мерења величине бубрега путем статичке скинтиграфије бубрега са ^{99m}Tc
Table 5. Results of measuring kidney size using static scintigraphy with ^{99m}Tc

Резултати испитивања функције проксималних тубула приказани су на Табели 7.

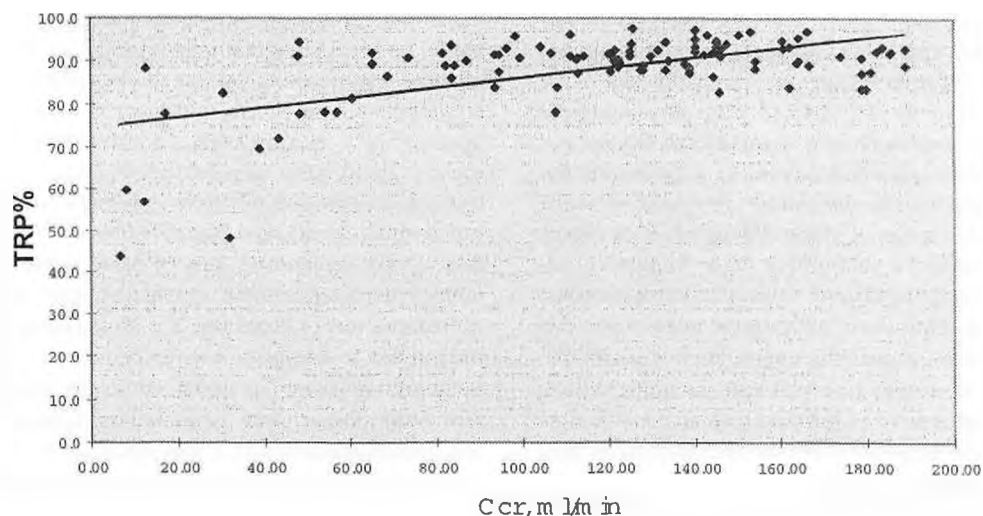
Тубулска реапсорпција фосфата опада са прогресијом хроничне бубрежне инсуфицијенције и та корелација је статистички сигнификантна ($p < 0,69$; $p < 0,05$).

ДИСКУСИЈА

Резултати показују да није било статистички сигнификантне разлике у односу на пол оболелих од

ендемске нефропатије ($p > 0,05$), на шта указују и други аутори (5,8,13).

Код свих испитаника урађен је комплетан клинички преглед. Појачана пигментација лица и коже, бледо жута са бакарним одсјајем на јагодицама, је била једини сигнификантан знак карактеристичан за оболеле ($p = 0,001$). Утврдили смо да се испитаници у различитим фазама обољења статистички значајно разликују у боји коже ($p = 0,001$). Проценат заступљености специфичне боје коже расте са степе-



Графикон 2. Корелација између клиренса креатинина и тубулске реапсорпције фосфата
Figure 2. Correlation between creatinine clearance values and tubular reabsorption of the phosphate

Групе Groups	Коефицијент осмолалности (Уосм/Посм) Coefficient of osmollality		Проба концентрације The thirst test	
	х	SD	х	SD
I	2.60	0.61	857.99	142.71
II	1.90	0.52	712.73	111.23
III	1.58	0.27	580.90	185.93
IV	0.35	0.57	61.58	143.85
Статистичка значајност Statistical significance			p=0.000	
p=0.000				

Табела 6. Резултати испитивања концентрационе способности бубрега
Table 6. Results of investigation of concentration ability of the kidney

Групе Groups	β2 микроглобулинурија β 2 microglobulinuria		Гликозурија Glycosuria		Фракција екскреције Na Fractional tubular excretion of sodium		Тубулска реапсорп. фосфата The tubular reabsorption of the phosphate	
	Број Number	%	Број Number	%	х	SD	х	SD
I	9	10.97	2	2.38	0.45	0.21	90.81	3.59
II	3	27.27	2	18.18	0.55	0.28	88.95	3.42
III	3	37.50	3	30.00	1.14	0.77	76.95	12.63
IV	6	46.15	3	21.43	0.93	1.82	17.75	30.48
Статистичка значајност Statistical significance		p<0,05	p=0.002		p=0.004		p=0.000	

Табела 7. Резултати испитивања функције проксималног тубула
Table 7. Results of examination of proximal tubular function

ном бубрежне инсуфицијенције. Чак и у групи „суспектних“, који су били клинички асимптоматски нашли смо карактеристичну боју коже у 15,48 % случајева, што је у сагласности са налазима Велимировића (8). Повишен крвни притисак није био карактеристичан за оболеле од ЕН. Слични су налази других аутора (8,9,10).

Клиренс ендеогеног креатинина био је критеријум за груписање испитаника.

Описано је у литератури да су бубрези оболелих од ендемске нефропатије најмањи виђени бубрези у хроничној бубрежној инсуфицијенцији (11). Наше испитивање указује да се бубрези смањују већ у раним фазама болести, 13 % испитаника групе „суспектних“ има смањење величине бубрега одређено ехосонографском методом, а чак 51 % радионуклеотопским методом. Ранији истраживачи (11,12) наводе да се бубрези оболелих од ендемске нефропа-

гије смањују тек са развојем хроничне бубрежне инсуфицијенције, док се у новијим истраживањима указује да су бубрези оболелих смањени већ у раним фазама болести (13,14,15,16). Из литературе је познато да радиоренограм и скинтиграм бубрега показују постепено смањење величине и функције бубрега са прогресијом бубрежне инсуфицијенције (8,17). Анализа серума и урина оболелих у различитим фазама болести потврђује да је ендемска нефропатија неинфламаторна болест. Седиментација еритроцита, фибриноген, албумини, холестерол били су у границама нормалних варијетета у раној фази болести и мењали су се у складу са прогресијом хроничне бубрежне инсуфицијенције и анемије што је у сагласности са резултатима претходних истраживача ове болести (5, 8, 13).

Анемија је расла са прогресијом хроничне бубрежне инсуфицијенције и средња вредност хемоглобина је била смањена тек у фази бубрежне хипофункције. Постоји позитивна корелација вредности хемоглобина и клиренса креатинина ($p=0,65$; $p=0,0001$). Слични су налази и Кентере и сар. (18).

Квантитативно мерена протеинурија је била блага и ни у једној фази обољења није прелазила 1,0 гр/л. Протеинурија тубулског типа је описана у оболелих од ендемске нефропатије (5,8,13,16). Посебно смо пратили повећање бета-микроглобулинурије, која је у првој групи наших испитаника била регистрована само у 10 % случајева, што се слаже са налазима Стефановића и сар. (19). Други аутори налазе већи проценат бета-2 микроглобулинурије у раним фазама болести до 30 % (20, 21). Истовремено смо уочили пораст вредности бета 2 микроглобулинемије у серуму са прогресијом хроничне бубрежне инсуфицијенције и опадањем вредности клиренса креатинина ($p=0,56$; $p=0,002$). Из литературе је познато да је концентрација бета 2 микроглобулина у плазми у линеарној корелацији са јачином гломерулске филтрације (22), посебно у умереној јачини гломерулске филтрације.

Уочили смо рано смањење концентрационе способности бубрега у оболелих. Осмолалитет урина опадао је са прогресијом хроничне бубрежне инсуфицијенције. 65 посто испитаних пацијената прве групе, који су били у клинички раној фази болести, имали су смањену осмолалност урина. Проба концентрације указује на смањену концентрациону способност бубрега у 30 посто испитаника у раној фази болести. Слични су налази Велимировића (8) који налази да је у клинички почетном стадијуму ендемске нефропатије концентрациона способност бубрега нарушена у 68,75 посто случајева. Описано је да концентрациона способност бубрега оболелих од ендемске нефропатије опада постепено, полако и прогресивно са трајањем болести (9,13,15).

Тестови тубулских функција указују на оштећење тубулских функција у оболелих. Гликозурија (без присутне хипергликемије) је расла прогресијом болести, што је описао већи број аутора (3,16). Тубулска реапсорпција фосфата опада са прогресијом

хроничне бубрежне инсуфицијенције и та корелација је статистички сигнификантна ($p<0,69$ $p<0,05$). Фракциона тубулска екскреција натријума је расла са прогресијом болести. Мада су средње вредности у свим групама испитиваних пацијената биле у границама нормалних вредности, показали смо да постоје статистички сигнификантне разлике у различитим фазама болести ($p<0,05$). Подаци из литеартуре рађени на мањем броју болесника и појединачна испитивања тубулских функција указују на сличне поремећаје (4, 13). Поремећај екскреције натријума и фосфата код болесника са ендемском нефропатијом не разликује се од поремећаја у другим бубрежним болестима током хроничне бубрежне инсуфицијенције и објашњавају се механизми адаптације на смањену масу нефрона.

ЗАКЉУЧАК

Функционална испитивања бубрега оболелих од ендемске нефропатије указују на примарно тубулске лезије, које се региструју у раним фазама болести. Налази у серуму и урину потврђују да је ендемска нефропатија неинфламаторна болест.

Концентрациона способност бубрега је нарушена у 65,48 % оболелих чак пре појаве азотемије у раним фазама болести.

Смањена величина бубрега оболелих од ендемске нефропатије регистрована је код оболелих са нормалним клиренсом креатинина у 13 % случајева ехосонаграфском методом и 52 % случајева радиоизотопском методом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Danilović V., Đurišić M., Stojimirović B., Živojinović J., Stojaković P. (1957): Porodična obočewa bubrega u selu Šopić izazvana olovom. U: Srpski arhiv, 1957, 85: 115-1125.
2. Danilović V.: Endemic nephropathy in Yugoslavia. WHO Meeting of Invest. on End. Neph. Belgrade - Lazarevac, 1974.
3. Naumović T., Velimirović D., Stojanović V., Bukvić D., Danilović V. (1981): Metabolizam ugljenih hidrata kod obolelih od endemske nefropatije. Zbornik radova I Kongres nefrologa Jugoslavije, Beograd, 1979, 159-164.
4. Zafirovska K. (1983): Functional Characteristics of Endemic Balkan Nephropathy. Current Research in Endemic (Balkan) Nephropathy. ED. Strahiwic S. and Stefanović V. Proc. of the 5th Symp. on End. (Balkan) Neph., Niš, 1983, 83-87.
5. Raicević S., Rančević S., Hranisavčević J., Vučelić D. (1991): Renal function, protein excretion and pathology of Balkan endemic nephropathy. II. Protein excretion. Kidney Int., Vol. 40, Suppl. 34: 52-56, 1991.
6. Jevremović I., Janković S., Radovanović Z., et al. (1991): Beta 2 microglobulinuria in population exposed to Balkan endemic nephropathy interferences from repeated cross-sectional study. In: Kidney Int., 40: 35-37.
7. Danilović V. (1981): Endemic nephropathy in Yugoslavia. In: Endemic (Balkan) Nephropathy, Proc. 4th Symp., Nis 1979. Eds. S. Strahiwic & V. Stefanovic, Nis 1981, 1-5.
8. Velimirović D. (1984): Prilog proučavanju kliničkog toka endemske nefropatije. Doktorska disertacija, Univ. u Beogradu, 1984.
9. Vukusić Z., Strahinjić S., Vukomanović M., Stefanović V. (1983): Clinical and pathogenetic characteristics of the phases

- of endemic (Balkan) Nephropathy. U: Strahinjac S., Stefanovic V ed. Current Research in Endemic (Balkan) Nephropathy. ED. Strahiwic S. and Stefanović V. Proc. of the 5th Symp. on End.(Balkan) Nephro., Niš, 1983, 63-71.
10. Bukvić D. (1991): Prezivqavawe obolelih od endemske nefropatije na hroničnom programu hemodijalize u opštini Lazarevac. Subspec. rad. Med. fak. Univ. u Beogradu.
11. Sindić M. (1973): Rezultati dosadašnjih patoanatomskih istraživanja endemske nefropatije. U: Simp. o e. n. 1970., Od. Med. Nauka SANU, Beograd.
12. I. Bruckner, F. Nicifor, G. Rusu (1979): Endemic nephropathy in Romania U: Endemic (Balkan) Nephroapthy, Proceedings of the 4th symposium on endemic (Balkan) nephropathy, Niš, 1979, 11-14.
13. Z. Vukušić, S. Strahiwic, S. Radenković (1987): Kliničko-patogenetski i funkcionalni model Balkanske endemske nefropatije. Current totopics in endemic Balkan nephropathy. Editors: S. Strahiwic V. Srefanović. Proceedings of the 6th symposium on endemic Balkan nephropathy, Niš, 1987, 115-124.
14. Hrisoho D. (1981): Programirana strukturno funkcionalna procena Balkanske endemske nefropatije. Zbornik radova I kongres nefrologa Jugoslavije, Beograd, 1979, 96-101.

CONTRIBUTION TO INVESTIGATION OF KLINICAL PICTURE AND RENAL FUNCTION IN PATIENTS WITH ENDEMIC NEPHROPATHY

Danica BUKVIC¹, Ljubica DJUKANOVIC², Slavenka JANKOVIC³

1. Institute of Endemic nephropathy, Lazarevac; 2. Institute of Urology and Nephrology, Belgrade; Institute of Epidemiology, Medical Faculty, Belgrade

Up to now, detailed investigation of tubular function in patients with endemic nephropathy have been performed in the relatively small number of patients who have already been in chronic renal failure /3,4,5,9,15/.

That is why we started this work with the aim to determine renal function of the patients suffering by endemic nephropathy in different stages of the disease, especially in the early stage of the disease.

The study included 119 patients with endemic nephropathy who were grouped according to creatinine clearance values into four groups (Table 1). The first group covered the patients with normal creatinine clearance values, and other three covered the patients who were in the different stages of renal failure. The diagnosis of endemic nephropathy was established according to criteria given by Danilovic /7/ and Velimirovic /8/ after ruling out the known renal diseases.

The results of clinical and laboratory examinations were processed by appropriate epidemiological and statistical techniques.

The results proved that there was no significant difference between sexes of our patients ($p > 0,05$). Objective examination reveals characteristic tan, pale yellow with copperish glow on the cheeks, in 15,48% of our patients in the early stage of the disease, which is in accordance with the results of Velimirovic /8/. Among nephropathy patients 13% of them had kidney smaller than normal measured by sonography, and even 51% measured by static scintigraphy, in the early phase of the disease (Table 4, Table 5). The earlier works /11,12/ mainly supported that kidneys get smaller during renal insufficiency, and in the early phase of the disease kidneys have a normal size, whereas the later works indicated that even the patients with normal glomerular filtration have smaller kidneys /13,14,15,16/. The laboratory findings and urine analysis of this disease suggested absens of biochemical indicators of inflammation in endemic nephropathy patients (Table 2, Table 3), which is in accordance with the previous investigations. We found correlation between

creatinine clearance values and values of serum beta 2 microglobulin ($r = -0,56$; $p = 0,0002$; Figure 1). It has been documented that with decreased of creatinine clearance values, serum values of beta 2 microglobulin increased, in chronic renal failure /22/. Quantitative measuring of proteinuria shows values less than 1,0g/l in all examined patients. Proteinuria of tubular type has been described in endemic nephropathy /5,8,13,16/. Beta 2 microglobulinuria have been registered at 10,97% patients with normal creatinine clearance values (Table 7). Increased urinary excretion of beta 2 microglobulin is generally accepted as an important feature of endemic nephropathy /19,20,21/. Glycosuria increased with the progression of the disease. Urine osmolality of endemic nephropathy patients decreased with the progression of chronic renal failure (Table 6). 65,46% of the investigated patients of the first group, who were in the clinically early phase of the disease, had decreased urine osmolality (measuring by coefficient of osmolality U_{osm}/P_{osm}). The tubular reabsorption of the phosphate decreased with the progression of chronic renal failure and that correlation was statistically significant ($r = 0,69$; $p < 0,05$; Figure 2). Fractional tubular excretion of sodium increased with the progression of endemic nephropathy (Table 7). The obtained results of the function of proximal tubul are comparable with the results of the other authors, but in the smaller number of patients /4,13,15,16/.

Our results of functional investigations of kidney of patients with endemic nephropathy suggests primary tubular dysfunction, and reduced kidney size and that was registered in the early phase of the disease.

Key words: endemic nephropathy, clinical picture, tubular renal function

Dr Danica Bukvic
Center for endemic nephropathy
11550 Lazarevac
E-mail: dana@absolutok.net

15. Trnačević S., Halilbašić A., Ferluga D. i sar. (1991): Renal function, protein excretion and pathology of Balkan endemic nephropathy. I. Renal funktion. *Kidney Int.* 40(Suppl. 34): S 49-551.
16. Bukvić D. (1996): Odnos endemske nefropatije i malignih tumora gorweg urotela. Doktorska teza. Medicinski fakultet, Beograd.
17. Gorkić D., Velimirović D. i sar. (1977) : Radioizotopski testovi za kvantitativno ispitivanje bubrežne funkcije u obolelih od endemske nefropatije. Simp. o e. n. SANU, Beograd, 1977, Zbornik radova, 150.
18. Pavlovic-Kentera V., Clemans K. G., Trbojevic S., et al. (1990): Erythropoetin in Anemia in the Progression of Balkan Endemic Nephropathy and Other Renal Disease. In: *Nephron*, 54:139-143.
19. Stefanović V., Mitić- Zlatković M., Vlahović P. i sar. (1989): Ispitivanje beta 2 mikroglobulina u serumu i urinu obolelih od endemske nefropatije. *Makedonski medicinski pregled*, ur. M. Polenaković, 9: 273-275.
20. Hall PW3. Hall PW., Vasiqević M. (1981): Beta 2 microglobulin excretion as an index of renal tubular disorders with special reference to endemic Balkan nephropathy. *J. Lab. Clin. Med.* 81: 897-904, 1973.
21. Hall P. W. (1992): Balkan endemic nephropathy: More Questions than Answers. *Nephron* 62:1-5, 1992.
22. Shea B.H., Maher J. H., Horak E. (1981): Prediction of glomerular filtration rate by serum creatinine and beta 2 mikroglobulin. *U: Nephron*, 29: 30-35.

ТРАНСФУЗИЈСКИ СИНДРОМ БЛИЗАНАЦА - ДИЈАГНОЗА И ПРОГНОЗА

Амира ХАЈРИЋ-ЕГИЋ, Жељко МИКОВИЋ, Дејан ФИЛИМОНОВИЋ, Анка ЂИРОВИЋ

Гинеколошко-акушерска клиника „Народни Фронт“, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Приказано је 14 случајева близаначких трудноћа компликованих трансфузијским синдромом које су проспективно праћене у периоду од 1998-2001. године. Ултразвучни дијагностички критеријуми били су: дискордантни раст, полихидроамнион и олигоамнион и разлика у Доплер индексима умбиликалне артерије. Појава трансфузијског синдрома у II триместру има јако лошу прогнозу и врло висок перинаталитет и представља једно од најлеталнијих стања у перинаталној медицини данас. Случајеви који се развију у III тромесечју имају бољу прогнозу и већу стопу преживљавања. Девет случајева у II триместру имали су 100% перинатални морталитет, а пет случајева у III триместру 20%. Мировање, токолитици и декомпресивне амниоцентезе нису значајно смањиле перинатални морталитет. Укупна стопа преживљавања била је 29%.

Кључне речи: Близанци, трансфузијски синдром.

УВОД

Трансфузијски синдром близанаца је врло озбиљна компликација монозиготних, монохорионских близаначких трудноћа узрокована једносмерним пренаталним трансфузијама кроз артериовенске анастомозе у постељици.

Schatz је први описао феномен подељене циркулације код монохорионских близанаца давне 1882. године. Доказао је постојање артеријских, венских и артериовенских анастомоза које чине „трећу циркулацију“, која је често праћена великим артериовенским анастомозама супротног правца које компензују неједнакост ове циркулације и доводе до нормалног исхода трудноће. Ако недостају такве велике анастомозе долази до преминације треће циркулације са веома драматичним циркулаторним променама које доводе до трансфузијског синдрома (1).

Клиничке манифестације синдрома су последица неравномерне расподеле крви између једног близанца (донора) који развија анемију, застој раста и олигохидроамнион и другог близанца (реципијента) који постаје полицитемичан, макрозомичан и развија полихидроамнион (2). Инциденца трансфузијског синдрома креће се од 5-15% (2,3). Синдром карактерише врло висок перинатални морталитет, посебно ако се развије пре 28. недеље трудноће, што га чини једним од највећих проблема савремене перинатологије.

ЦИЉ РАДА

Циљ овог рада био је успостављање клиничких и ултразвучних критеријума за дијагнозу и прогнозу трансфузијског синдрома близанаца и испитивање вредности Доплер ултразвучног прегледа фетоплацентарне циркулације у дијагнози и прогнози синдрома.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

У периоду од 1.1.1998. године до 31.12.2001. године проспективно су праћени сви случајеви близанач-

ких трудноћа са трансфузијским синдромом хоспитализовани на одељењу високоризичних трудноћа Гинеколошко-акушерске клинике „Народни фронт“. Овим трудноћама мерени су биохемијски параметри, ради процене гестације и телесне масе, мерена количина плодове воде изражена кроз AFI (Amniotic Fluid Index), одређивани Доплер индекси (S/D однос и Рi-пулсативни индекс) у умбиликалној артерији сваког близанца, а затим начин завршавања трудноће, гестације, телесне масе и дужине, APGAR score као и компликације у раном неонаталном периоду.

Критеријуми за трансфузијски синдром били су: ултразвучни налаз диспаритета плодове воде у смислу олиго (AFI мањи од 50 mm) и понхидроамнион (AFI већи од 150 mm), разлика у биометрији у смислу дискордантног раста (разлика у феталној маси већа од 20%), исти пол плодова, једна постељица и дебљина преградне мембране мања од 3mm. Постнатално дијагноза је потврђивана на основу дискордантног раста, разлике у вредностима хематокрита веће од 5% и хистопатолошког налаза диамнионске, монохорионске постељице.

Коришћен је следећи терапијски протокол: хоспитализација, мировање, токолитици (орални или интравенски бетамиметици, зависно од присутних контракција), а у случају изразите утерине дистензије због полихидроамниона вршене су серијске декомпресивне амниоцентезе.

Сва ултразвучна мерења вршена су ултразвучним апаратом Aloca 680A са колор Доплер сондама од 3,5 MHz. У статистичкој обради коришћени су средња вредност, SD и Студентов Т тест.

РЕЗУЛТАТИ

У периоду од 1.1.1998. године до 31.12.2001. године било је укупно 249 порођаја близанаца, а откривено је 14 случајева трансфузијског синдрома, што чини инциденцу од 5,6%.

Број No	ГC (Д) GW(D)	УЗ налаз US	Doppler Pi	ГC (П) GW(De)	ТМ BW	Apgar	III ток NN course	Терапија Therapy
1.	26,0	I FS II hidro	1,6	26,3	500/600 17%	0/1	-/smrt /death	T
2.	22,4	I hidro II oligo	1,7 2,1	25,1	550/400 27%	1/1	smrt/smrt death/death	T+AC
3.	23,1	I hidro II oligo	1,7 AD	24,0	600/300 50%	2/0	smrt/- death/death	T+AC
4.	25,3	I hidro II FS	1,5	26,0	650/500 23%	1/0	smrt/- death/-	-
5.	17,5	I FS II FS	-	18,0	350/300 15%	0/0	-/-	-
6.	20,3	I oligo II hidro	1,5 1,9	22,4	400/490 18%	1/1	smrt/smrt death/death	T
7.	19,1	I oligo II hidro	1,8 1,4	21,4	320/470 32%	0/0	-/-	T
8.	20,2	I hidro II oligo	1,6 1,2	23,5	600/450 25%	1/0	smrt/- death/-	T+AC
9.	21,1	I hidro II FS	1,2	22,4	550/350 36%	1/0	smrt/- death/-	T

Табела 1: Клинички ток 9 случајева трансфузијског синдрома дијагностикованог пре 28. недеље

Table 1: Clinical course of nine cases of twin-twin transfusion syndrome diagnosed before 28 weeks

ГC (Д) - гестациска старост у време дијагнозе, ГC (П) - гестациска старост у време порођаја, ФС - фетална смрт, АД - одсутно дијастоло, Т+АЦ - токолитици и амниоцентеза
 GS (D) - gestational age at diagnosis, GS(P) - gestational age at delivery, FS - fetal death, AD - absent diastole, T+AC - tocolytics and amniocentesis

Зависно од времена појаве синдрома и дијагнозе сви случајеви су подељени у две групе. Групу 1 чинило је 9 трудноћа где је дијагноза постављена пре 28. недеље трудноће, а перинатални исход приказан је на табели број 1. На табели број 2 приказано је 5 случајева дијагностикованих после 28. недеље трудноће.

Интраутерина смрт једног или оба близанца констатована је одмах на пријему у 4 случаја (1,4,5 и 9). У току хоспитализације дошло је до интраутерусне смрти још два близанца наколико дана после мерења у 30. недељи (бр.10) и у 32. недељи (бр. 11).

Средња вредност гестације у време постављања дијагнозе била је $21,6 \pm 4,2$ недеље за I групу, а $29,6 \pm 2,1$ за II групу. У време завршавања трудноће средња вредност гестације за I групу је била $23,2 \pm 3,6$, а за II групу $33 \pm 3,3$ недеље. Трајање трудноће од постављања дијагнозе до спонтаног завршетка трудноће било је 1,5 недеље у I групи, а 3,4 недеље у II групи. Разлика је статистички значајна на нивоу $p < 0,05$.

Доплер мерења умбиликалне артерије показују да је већи близанац у већини случајева имао нормалне вредности S/D односа и Pi индекса. Мањи близанац (донор) показивао је, међутим, цео спектар патолошких вредности, почевши од повишених вредности Доплер индекса до одсутног или реверзног протока у дијастолу. У свим случајевима интерблизаначка разлика у Pi индексу била је већа од 0,4. У 9 случајева постојао је изражени олигоамнион донора (AFI мањи од 10мм) са једва видљивом мембраном око плода који је потпуно потиснут уз утерусни зид и најчешће без видљивих покрета („Stuck Twin“ феномен) (4).

Код пацијената бр. 2,3 и 8 вршене су серијске амниоцентезе због изразите дистензије утерусног и абдоминалног зида труднице који су изазивали субјективне тегобе, али је и поред тога дошло до спонтаног побачаја. Укупни перинатални морталитет испитиване групе износио је 71% (20/28). Стопа преживљавања у II триместру је била 0%, а у III триместру 80% (8/10).

ДИСКУСИЈА

Главни патофизиолошки фактор трансфузијског синдрома је дисбаланс артериовенског шанга (3). Инциденца синдрома у нашој групи износила је 5,6%, док се у литератури наводи инциденца од 3-15% (5).

Дијагноза трансфузијског синдрома може се поставити рано у трудноћи. Наши најранији случај откривен је у 18. недељи, а у литератури најраније описани случај је у 14. недељи гестације (6). Из тог разлога требало би већ у првом триместру обратити пажњу на локализацију постелице, облик и дебљину мембране у циљу раног одређивања хорпхонског статуса. Ако се постави дијагноза монохорпхонске, диамнионске трудноће у I триместру, таква близаначка трудноћа захтева серијске ултразвучне прегледе ради откривања раних знакова трансфузијског синдрома. Улога Доплер ултразвука, свакако, има своје значајно место у дијагнози трансфузијског синдрома. Познато је да је разлика у пулсативном индексу умбиликалне артерије значајно виша код близанаца са трансфузијским синдромом него код обичног дискордантног раста изазваног најчешће плацентном нутритивном асиметријом (3,5). На тај начин разлика у Pi може бити корисна у предикцији ризика трансфузијског синдрома. Интересантно је да је у Pi умбиликалних артерија значајна само до појаве феталног хидропса, и то што је тежи хидропс, разлика је мања. Претпоставља се да пулсативни индекс хидропичног близанца опада због срчане инсуфицијенције, што смањује разлику (3).

Највећи проблем и најимпресивнији налаз у овом синдрому је акутни полихидроамнион једног близанца уз изразит олигоамнион другог - „Stuck Twin“ феномен (4) који се виђа код тешких раних синдрома. Сви пацијенти из наше серије до 28. недеље имали су овај налаз. Акутни полихидроамнион је најчешћи узрок превременог прснућа плодових овојака, спонтаног побачаја и превременог порођаја који компликују овај синдром (6).

Број No	ГС (Д) GW(D)	УЗ налаз US	Допплер Pi	ГС (П) GW(De)	ТМ BW	Арг	НН ток NN course	Терапија Therapy
10.	28,1	I oligo II hidro	AD 1,3	32,1	1250/1800 31%	0/6	-/жив -/alive	T
11.	29,2	I oligo II hidro	RD 1,4	30,3	960/1300 26%	0/5	-/жив -/alive	T
12.	32,0	I hidro II oligo	1,2 0,8	35,4	2700/1550 43%	8/7	жив/жив Ht(d) 12%	T
13.	28,3	I hidro II oligo	1,3 1,6	29,5	1300/1050 19%	7/7	жив/жив Ht(d) 7%	T
14.	32,2	I nor II nor	0,7 1,3	36,2	2850/1900 33%	9/7	жив/жив Ht(d) 9%	T

Табела 2: Клинички ток 5 случајева трансфузијског синдрома дијагностикованог после 28. недеље

Table 2: Clinical course of five cases twin-twin transfusion syndrome diagnosed after 28 weeks

AD - одсутна дијастола, Ht(d) - разлика у вредностима хематокрита, RD - реверзна дијастола
AD - absent diastola, Ht(d) - difference in hematocrit values, RD - reversed diastola

Интарутерусна смрт једног близанца у монохорионским трудноћама је удружена са повећањем морбидитета и mortalитета преживелог близанца. Иако у нашој студији преживели близанци (случај 10 и 11) нису имали значајнији морбидитет, у литератури су описане компликације преживелог близанца: мултицистична енцефаломалација, билатерална ренална некроза, некротизујући ентероколитис и периферна гангребна стопала (7). Етиологија ових компликација везује се за акутне хемодинамске и исхемичне промене у време смрти донора, а не каснијег настанка ДИК-а. Наиме, у тренутку смрти једног близанца, најчешће донора, долази до наглог пада крвног притиска, што доводи до трансфера крви од преживелог близанца кроз плацентне анастомозе изазивајући конгестију мртвог фетуса и анемију преживелог. Степен периагоналне трансфузије зависи од броја, величине и типа анастомозе. Ако је настала хиповолемија реципијента тешка он ће бити под ризиком исхемичних оштећења виталних органа као што су срце, мозак и бубрези са ставрањем мултиплих цицтичних лезија. Из тог разлога превенција неуролошких и других оштећења преживелог близанца може се избећи једино интервенцијом пре антиципиране феталне смрти (8).

Клиничка слика и тежина трансфузијског синдрома директно зависе од броја, величине и врсте анастомозе, а стопа преживљавања директно зависи од гестациске старости и телесне масе на рођењу. Лакши случајеви трансфузијског синдрома који се обично јављају у III триместру имају знатно бољу прогнозу и често се дијагностикују тек после рођења. Постнатално дијагноза се поставља не само на основу дискордантног раста и разлике у вредностима хемоглобина, које могу да се јаве и код дихорионих близанаца, већ и на основу хистопатолошког прегледа постељице (9).

Трансфузијски синдром који се развије пре 28. недеље има врло лошу прогнозу и висок mortalитет. У нашој групи није било преживелих што наводе и други аутори (10). Присуство хидропса једног близанца значајно погоршава прогнозу. На тај начин трансфузијски синдром близанаца дијагностикован пре 28. недеље представља једно од најлеталнијих стања у перинаталној медицини (2).

Проблем високог mortalитета трансфузијског синдрома везан је и за непостојање адекватне терапијске

мере. До сада описане терапијске мере као што су минровање, серијске амниоцентезе и примена токолитика нису значајно побољшале стопу преживљавања у нашој студији, а то потврђују и подаци из литературе (2). Друге у литератури описане терапијске мере као што су селективни фетотид и третман фетуса дигоксином преко мајке, такође нису дале очекиване резултате (3). Међутим, објављени су и повољнији резултати после поновљених агресивних амниоцентеза које су се изводиле од самог постављања дијагнозе и пре појаве материчних контракција чиме се смањује ризик превременог порођаја (11). У новије време описана је фетоскопска ласерска оклузија плацентних васкуларних анастомоза, која једино етиолошки решава проблем и представља метод избора будућности (12).

ЛИТЕРАТУРА:

1. Urig MA, Clewell WH, Elliot JP: Twin-twin transfusion syndrome, *Am J Obstet Gynecol*, 1990, 163(5):1522-6
2. Gonsoulin W, Moise KJ, Kirshon B, Cotton DB, Wheeler JM, Carpenter RJ: Outcome of twin-twin transfusion diagnosed before 28 weeks of gestation, *Obstet Gynecol*, 1990, 75(2):214-6
3. Yamada A, Kasugai M, Yasumasa O, Ishizuka T, Mizutani S, Tomoda Y: Antenatal diagnosis of twin-twin transfusion syndrome by Doppler ultrasound, *Obstet Gynecol*, 1991, 78(6):1058-61
4. Berry SM, Puder KS, Bottoms SE, Uckele JE, Romero R, Cotton DB: Comparison of intrauterine hematologic and biochemical values between twin pairs with and without stuck twin syndrome, *Am J Obstet Gynecol* 1995, 172:1403-9
5. Hajric A: Ispitivanje uteroplacentne i fetalne cirkulacije color Doppler ultrasonografijom u bliznackoj trudnici, doktorski rad, Medicinski fakultet, Beograd, 1993.
6. Bebbington MW, Wittmann BK: Fetal transfusion syndrome: Antenatal factors predicting outcome, *Am J Obstet Gynecol*, 1989, 160:913-5
7. Margano F, Feinkind L, Minkoff H: Foot necrosis in a surviving twin associated with twin-twin transfusion syndrome and monochorionic placenta, *Obstet Gynecol*, 1992, 79(5):867-9
8. Fusi L, McParland P, Fisk N, Nicolini U, Wigglesworth J: Acute twin-twin transfusion: A possible mechanism for brain damaged survivors after intrauterine death of a monochorionic twin, *Obstet Gynecol*, 1991, 78:517-21
9. Danskin FH, Neilson JP: Twin-twin transfusion syndrome: What are appropriate diagnostic criteria? *Am J Obstet Gynecol*, 1989, 161:365-72
10. Chescheir NC, Seeds JW: Polyhydramnios and oligohydramnios in twin gestations, *Obstet Gynecol*, 1988, 71:882-6

11. Mari G, Abuhamada A, Verpaiojkit B, Jones D, Gomez K, Bohad-singh R, Soper R, Copel JA.: Treatment of twin-twin transfusion syndrome: Is the therapeutic amniocentesis still a good management option? *Am J Obstet Gynecol*, 1996, 174: 487-93

12. De Lia JE, Cruschank DP, Keye WR.: Fetoscopic neodymium:YAG laser occlusion of placental vessels in severe twin-twin transfusion syndrome, *Obstet Gynecol*, 1990, 75: 1046-51.

TWIN-TWIN TRANSFUSION SYNDROME - DIAGNOSIS AND PROGNOSIS

Amira HAJRIC-EGIC, Zeljko MIKOVIC, Dejan FILIMONOVIC, Anka CIROVIC
Obs/gyn clinic "Narodni front", School of medicine, University of Belgrade

Twin-twin transfusion syndrome is a serious complication of monozygotic, monochorionic, diamniotic twins resulting from transplacental vascular communications. In this syndrome blood is thought to be shunted from one twin - donor, who develops anaemia, growth retardation and oligoamnios, to the other twin - recipient, who becomes plethoric, macrosomic and develops polyhydramnios. The incidence of twin-twin transfusion syndrome ranges from 5-15% of all twin pregnancies. If this condition develops in the second trimester, it is usually associated with spontaneous abortion and death of one or both fetuses before viability. Developing the syndrome in the third trimester has better perinatal outcome. Mortality rates ranging from 56%-100%, depending on gestational age and severity of the syndrome.

The ultrasound criterias for diagnosis, in this study, were the presence of twins of the same sex with discordant growth, with oligohydramnios in one twin sac and polyhydramnios in the other one, one placenta and thin membrane between twins. The present study shows clinical course of 14 cases and value of Doppler ultrasound to analyze the usefulness of umbilical artery blood flow velocimetry for predicting the risk of twin-twin transfusion syndrome.

14 twin pregnancies with twin-twin transfusion syndrome were diagnosed during the last four years period and prospectively followed. 9 cases were diagnosed before the completion of 28 weeks of gestation. The mean gestational age was $21,6 \pm 4,2$ weeks at diagnosis and $23,2 \pm 3,6$ weeks at delivery. 5 cases were diagnosed after 28 weeks of gestation. The mean gestational age in this group was $29,6 \pm 2,1$ weeks at diagnosis and $33 \pm 3,3$ weeks at delivery.

The survival rate in this study was 29% (8/28). 9 cases ended in spontaneous abortion between 18th and 27th weeks of pregnancy (table 1) and 5 in premature labor (table 2). There were 7 intrauterine death (5 at admission and 2 few days after admission) and 13 neonatal deaths. Overall mortality rate was 71% (20/28). Up to 28th weeks mortality rate was 100% and after 28th weeks mortality rate was 20% (2/10). 9 cases had "stuck" twin phenomenon.

The differences in the Doppler indexes from twin-twin transfusion syndrome cases significantly exceeded those without this syndrome. This difference seemed to predict the risk of twin-twin transfusion syndrome, but the number of cases is too small for general conclusions. Treatment regimens for twin-twin transfusion syndrome have included bed rest, tocolytic agents and serial amniocentesis for decompression in some cases. Neither serial amniocentesis nor tocolytic agents use were associated with an improved survival rate in our study. Twin-twin transfusion syndrome can be diagnosed early in second trimester of pregnancy, but the survival rate remains low with the current methods of treatment. Survival was related to gestational age at delivery and birth weight. Twin-twin transfusion syndrome diagnosed before 28th weeks of gestation represents one of the most lethal conditions in perinatal medicine today.

Key words: twin-twin transfusion syndrome, survival, Doppler indexes.

Dr Amira Hajrić-Egić
Bulevar Mihajla Pupina 10E/353,
11070 Novi Beograd

ЛОНГИТУДИНАЛНА АНАЛИЗА АРТЕРИЈСКИХ ДОПЛЕР ПАРАМЕТАРА КОД ЗАСТОЈА У РАСТУ ПЛОДА

Жељко МИКОВИЋ, Весна МАНДИЋ, Милан ЂУКИЋ, Амира ЕГИЋ,
Дејан ФИЛИМОНОВИЋ, Никола ЦЕРОВИЋ, Мирјана ПОПОВАЦ

Гинеколошко-акушерска клиника „Народни Фронт“, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Циљ рада је да се код плодова са застојем у расту и присутном централизацијом крвотока у интервалу до појаве дистреса лонгитудинално испитају одабрани артеријски доплер параметри и утврди: да ли постоје значајне промене вредности, каквог су оне карактера и да ли су различите у односу на промену биофизичког профила плода (BFP).

Метод рада: Студија обухвата 35 трудноћа са застојем у расту плода и патолошким церебро-умбиликалним (C/U) односом. Лонгитудинално су праћени пулсатилни индекси (P_i) у следећим артеријама: умбиликалној (Aum), церебри медији (ACM), реналној (AR) и феморалној (AF). Сви плодови су били контролисани биофизичким профилем. Препаратални дистрес, дефинисан патолошким кардиотокографским записом, је био индикација за елективни царски рез.

Резултати: Порођај је спроведен у 32.2 ± 1.9 недеља гестације; телесна маса на порођају је износила 1327 ± 245 г. Нађене су значајне разлике ($P < 0.001$) за P_i Aum, P_i ACM и P_i AR у моменту појаве дистреса у односу на моменат детекције патолошког C/U односа, а разлика није била значајна за вредности P_i AF. Промене вредности карактерише: континуиран пораст P_i Aum, са максимумом у последњој недељи; бифазичан карактер P_i ACM - постелено опадање у прве две, а нагли раст у последњој недељи; нагли пораст P_i AR недељу и по дана пре дистреса. Значајан пораст вредности BFP је регистрован у првој половини испитиваног интервала.

Закључак: Препаратални дистрес се јавља када је већ присутан хипоксично-исхемички инсулт централног нервног система. Код зрелих плодова елективни порођај треба планирати после појаве патолошког C/U односа, а код незрелих трудноћа се може безбедно одлагати све до откривања пораста вредности доплер-параметара.

Кључне речи: застој раста плода, централизација крвотока, проток крви, доплер.

УВОД

Циљ савремене перинаталне дијагностике јесте да спречи не само морталитет, већ и хипоксијом изазвани тешки морбидитет плода - хипоксично-исхемичку енцефалопатију и њене секвеле. Да би се овај циљ остварио код плода са хроничном патњом порекла плацентне инсуфицијенције, неопходно је правилно оценити два највећа ризика: онај од хроничне хипоксије и онај од прематуритета као последице елективног породјаја. За постизање тог циља потребна је дијагностичка метода која ће раније од класичних (биофизички профил плода - BFP и кардиотокографија - CTG) упозорити на опасност респираторне угрожености плода.

Резултати већег броја аутора указују да се патолошке вредности доплер-индекса у већини артерија региструју најмање недељу дана, често и више недеља пре појаве дистреса плода. Доплер-параметри омогућавају неинвазивну и директну детекцију етиопатогенетског механизма плацентне инсуфицијенције, али и феномена централизације крвотока, као патофизиолошког механизма адаптације плода на хроничну хипоксемију [1]. Зато је од интереса да ли даље промене доплер-параметара, настале после детекције њихових патоло-

шких вредности, могу ближе да предвиде моменат појаве дистреса плода.

Циљ рада је да у групи плодова са застојем у расту и присутном централизацијом крвотока у интервалу до појаве дистреса лонгитудинално испита доплер-параметре у умбиликалној артерији, артерији церебри медији, реналној и феморалној артерији и утврди: 1) да ли постоје значајне промене њихових вредности; 2) каквог су карактера и међусобног распореда те промене; и 3) да ли су оне различите у односу на промену вредности биофизичког профила плода.

МЕТОД РАДА

Проспективна клиничка студија обухватила је 35 трудноћа са дијагностикованим застојем у расту плода. Све трудноће су биле једнопложне, са поузданом гестацијском доби, одсуством конгениталних малформација и хромозомских аберација плода. Застој у расту је препатално дијагностикован применом ултразвучних биометријских параметара [2,3,4]. За неонаталну дијагнозу застоја у расту су коришћени телесна маса и ponderални индекс новорођенчета мањи од 10 перцентила за гестацијску доб [3]. Критеријуми за селекцију плодова са застојем у расту су били следећи: 1) присутан

Недеља (Week)	N (N)	Pi AUm (Pi AUm)	Pi ACM (Pi MCA)	C/U (C/U)	Pi AR (Pi AR)	Am Asc (Am Osc)	BFP (BFP)
- 3.0	13	1.7±0.19	1.40±0.13	0.85±0.13	2.64±0.29	12.71±3.44	6.25±2.09
- 2.5	19	1.69±0.19	1.33±0.10	0.79±0.15	2.59±0.29	10.89±3.21	5.66±2.11
- 2.0	28	1.76±0.16	1.25±0.09	0.72±0.13	2.67±0.27	8.14±3.19	4.42±1.96
- 1.5	35	1.80±0.17	1.11±0.09	0.62±0.14	2.70±0.30	5.93±2.47	4.25±1.73
- 1.0	35	1.84±0.16	1.07±0.10	0.58±0.14	3.01±0.30	5.56±2.56	3.97±1.85
- 0.5	35	1.98±0.22	1.41±0.11	0.71±0.18	3.40±0.33	4.77±2.33	4.18±1.62
Distres (distress)	35	2.05±0.20*	1.85±0.10*	0.90±0.17	3.59±0.31*	4.36±1.98	3.84±1.67

Табела 1. - Средње вредности и стандардна девијација пулсатилних индекса у испитиваним артеријама, церебро/умбиликалног односа, амплитуда осцилација и биофизичког профила одређиваних и временском интервалу од пола недеље
Table 1. - Median values and standard deviation of pulsatility index in evaluated arteries, cerebral/umbilical ratio, amplitude of oscilation and bio-physical profile evaluated in half a week time interval

* - $P < 0.01$ - односи се на поређење -3.0 недеље пре дистреса и дистреса, N - број, Pi - пулсатилни индекс, AUm - умбиликална артерија, ACM - артерија церебри медија, C/U - церебро/умбиликални однос, AR - артерија реналис, Am Osc - амплитуда осцилација, BFP - биофизички профил

* - $P < 0.01$ - related to comparison between -3.0 week before the distress and distress, N - number, Pi - pulsatility index, Aum - umbilical artery, MCA - medial cerebral artery, C/U - cerebral/umbilical ratio, AR - renal artery, Am Osc - amplitude of oscilation, BFP - biophysical profile

патолошки церебро-умбиликални (C/U) однос, 2) најмање четири доплер прегледа у размаку од 3-4 дана и 3) препартални дистрес дефинисан присуством силентних осцилација удружених са појавом спонтаних или касних децелерација на кардиотокографском (CTG) запису.

Одмах по порођају код 28 новорођенчади одређен је гасни и ацидо-базни статус из умбиликалне артерије. Хипоксемија новорођенчета је дефинисана вредностима $pO_2 < -2$ SD, а ацидоза вредностима $pH < 7.20$ [5]. Анализа гасног и ацидо-базног статуса вршена је у аутоматском гасном анализатору AVL 995 hB.

Доплерска мерења су вршена за време апнеје плода у одсуству великих покрета плода. Анализа протока крви у умбиликалној артерији (AUm) вршена је у слободној вијузи пупчаника; у артерији церебри медији (ACM) у сфеноидном делу ове артерије; у реналној артерији (AR) у главном стаблу ове артерије; а у феморалној артерији (AF) у горњем делу надколенице. За анализу доплер-таласа у свим испитиваним артеријама коришћен је пулсатилни индекс - Pi, а у AUm су одређивани и: присуство (present end-diastolic velocity - PEDV) или одсуство протока крви на крају дијастоле (absent end-diastolic velocity - AEDV), као и реверзни проток на крају дијастоле (реверсе енд-диастолич велоцит - РЕДВ). Патолошким су сматране вредности Pi у AUm, AR и AF веће од 95. перцентила, као и вредности Pi у ACM мање од 5. перцентила стандардних вредности [6,7,8]. Церебро/умбиликални однос (C/U) је израчунаван као количник Pi у ACM / Pi у AUm, а патолошким су сматране вредности $C/U < 1.08$ [9]. Ултразвучни преглед је вршен на апарату марке Aloka SSD - 1700, конвексном сондом фреквенције 3.5 MHz.

Сви испитивани плодови су били праћени кардиотокографијом (CTG) - једном до два пута дневно и биофизичким профилом (BFP) - два пута недељно. Дистрес је био индикација за елективни царски рез, осим у случајевима изражене незрелости (гестацијска доб < 30 недеља гестације - нг) или екстремне малнутриције

плода ($PTM < 800g$), када је трудноћа препуштана спонтаном завршетку. Кардиотокографија је рађена на апарату Hewlet-Packard 8040 A.

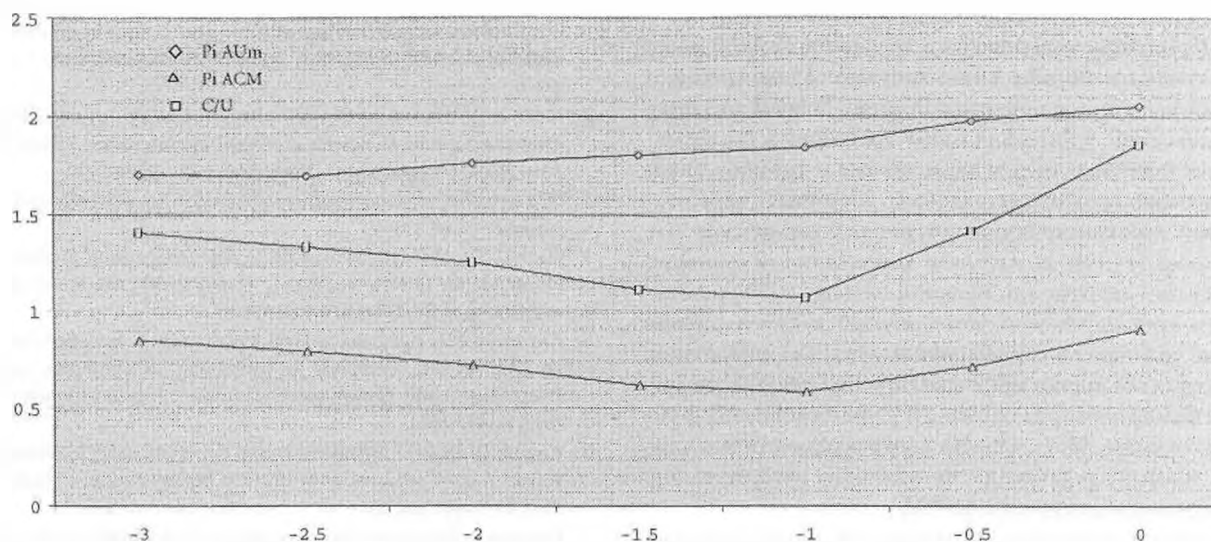
Разлика прве и последње вредности доплер-параметара тестирана је Student *t* тестом за независне узорке. Разлика вредности доплер-параметара добијених у интервалима од пола недеље тестирана анализом варијансе за поновљена мерења; при констатовању сигнификантне разлике примењиван Newman-Keuls-ov *t* тест за мултипла поређења. Као критеријуми за оцену статистичке значајности разлике узети су нивои вероватноће од 0.05 и 0.01.

РЕЗУЛТАТИ

Код свих 35 (100%) испитиваних трудноћа патофизиолошки сусптрата застоја раста плода била је инсуфицијенција плаценте. Етиолошки фактор је био: 1) хипертензивни синдром ($n=26$), 2) хронична бубрежна обољења ($n=3$), 3) примарни антифосфолипидни синдром ($n=2$), 4) дијабетес меллитус са израженом ангиопатијом ($n=1$), 5) срчана обољења ($n=1$), и 6) непознат ($n=2$).

Иницијални доплер преглед, на коме је детектован патолошки C/U однос, био је учињен у временском интервалу од 26. до 32. нг (29.4 ± 2.5); број прегледа до појаве дистреса плода зависио је од тога када је трудноћа била упућена на клиничко испитивање и износио је 4 до 10 дана (медијана 5); временски интервал од последњег доплер прегледа до порођаја износио 0 до 4 дана (медијана 1 дан); порођај је спроведен између 29. и 34. нг (32.2 ± 1.9); телесна маса плода на порођају се кретала између 680g и 1850g ($1327 \pm 245g$).

Патолошки BFP је регистрован код 91.4% плодова. Царски рез није урађен, упркос дистресу, код два плода (5.7%) због екстремне незрелости и/или малнутриције, тако да је дошло до њихове смрти „in utero“. Хипоксемија је регистрована на порођају код 96.4% плодова (27/28), просечна вредност pO_2 је износила 2.21 ± 0.36 kPa. Ацидоза је регистрована на порођају код



Графикон 1.

Figure 1.

Pi AUm - пулсатилни индекс умбиликолне артерије, Pi ACM - пулсатилни индекс артерије церебри медије, C/U - церебро/умбиликални однос
 Pi Aum - umbilical artery pulsatility index, Pi MCA - medial cerebral artery pulsatility index, C/U - cerebral/umbilical ratio

71.4% плодова (20/28), а просечна вредност pH је износила 7.17 ± 0.09 . Неонатални морбидитет није регистрован у свега два случаја, тако да је у испитиваној групи износио 93.9% (31/33). Неонатални морталитет је износио 8.6%, а перинатални морталитет 14.3%.

Поређењем вредности доплер-параметара у моменту детекције патолошког C/U односа и у моменту појаве дистреса плода, нађене су статистички високо значајне разлике за Pi AUm, Pi ACM и Pi AR. Статистичке значајности разлике није било за вредности C/U односа и Pi AF (табела).

Вредности Pi AUm су све време биле патолошке. Промене вредности Pi AUm карактеришу се континуираним порастом, који је максималан у последњој недељи пред појаву дистреса плода. Три недеље пре дистреса у 7 (53.8%) случајева је регистрован PEDV, у 6 (46.2%) AEDV, док REDV није регистрован ни у једном случају. У последњој недељи пред појаву дистреса регистрован је и највећи број промена налаза PEDV у AEDV ($n=4$) и AEDV у REDV ($n=3$), те је пред појаву дистреса било 3 (8.6%) PEDV, 23 (65.7%) AEDV и 9 (25.7%) REDV.

Промена вредности Pi ACM је показала бифазичан карактер. У прве две недеље после детекције централизације крвотока вредности Pi ACM су имале тенденције постепеног опадања, а у последњој недељи пред појаву дистреса наступио је значајан пораст. Све вредности су биле испод доње границе стандарда за гестацијску доб, осим последње која је одговарала нормалним вредностима стандарда. Такође је нађен бифазични карактер промена вредности C/U односа, са минималном вредношћу недељу дана пред појаву дистреса, док је пред појаву дистреса вредност постала приближно

једнака почетној (графикон), при чему су обе биле испод доњих граница нормалних вредности.

Вредности Pi AR се нису значајно мењале све до недељу и по дана пред појаву дистреса, и до тада су све биле у границама нормале, после чега је забележен нагли пораст. Регистрована је статистички високо значајна промена вредности BFP ($p<0.05$), која је била значајна само у првој половини испитиваног интервала (табела).

ДИСКУСИЈА

У испитиваној групи је за иницијани преглед одржан онај при којој је детектован патолошки C/U однос, који је показатељ присуства централизације крвотока, тј. „ефекта штедне мозга“ изазваног хроничном хипоксемијом. Одлука о порођају је доношена при појави тешког дистреса, јер су у питању били плодови са високим ризиком од појаве прематуритета, па је став био да трудноћу треба максимално пролонгирати. У циљу убрзања матурације ординирао је Dexamethason, 24mg у току два дана. По питању индикација за порођај изразито претерминског плода са застојем у расту, исти став имају и други аутори [10].

Сви доплер-параметри са изузетком Pi AF, су показали значајне промене вредности у интервалу од детекције централизације крвотока до појаве дистреса, што указује да након настанка централизације крвотока, код плодова са застојем раста и присутном хипоксемијом, постоје даље хемодинамске промене. Ардулини у слично дизајнираној студији није регистровао претерминални пораст вредности Pi ACM, што је вероватно последица мање строге дефиниције дистреса плода [11]. Мари је у праћењу трудноће са позитивним лунус

антикоагулансом све до смрти плода (*in utero*), поред претерминалног пораста $Pi\ AUm$, $Pi\ aor$ и $Pi\ AR$, регистровао и пораст вредности $Pi\ ACM$ [12].

Претерминално повећање вредности $Pi\ AUm$ може се тумачити помоћу више хипотеза: 1) прогресивно смањење утеро-плацентног протока доводи до тешке хипоксемије у интервилозним просторима, последично се повећава синтеза леукотријана и тромбосана и ослобађањеслободних радикала кисеоника, који изазивају вазоконстрикцију артериола у хорионским чупицама [13,14]; 2) настанак хипоксично-исхемијских инсульта у централном нервном систему (*CNS*) резултира преусмеравањем дела минутног волумена десног срца од мозга ка периферији, и порастом дијастолног артеријског крвног притиска [15]; 3) комбиновани минутни волумен срца се смањује у претерминалној фази хипоксемије, због смањења контрактилности миокарда, изазване релативним попуштањем ауторегулације у коронарној циркулацији [16].

Пораст вредности $Pi\ ACM$ је последица нестанка компензаторне вазодилатације у церебралној циркулацији, тј. знак настанка хипоксично-исхемијског инсульта *CNS*-а. Исхемија је последица хипоксије и настаје преко два механизма: смањења продукције локалних вазоконстрикторних агенаса или настанка едема мозга [17, 18].

Пораст вредности $Pi\ AR$ се може тумачити настанком хипоксемије тешког степена, у којој долази до попуштања локалне вазодилаторне ауторегулације протока крви у бубрегу - смањења продукције проста-цилина и „ендотелијалног релаксирајућег фактора“ [19].

Највеће промене у вредностима биофизичког профила су регистроване у првој половини, док су највеће промене доплер -индекса регистроване у другој половини испитиваног интервала, односно, доплер -индекси прецизније најављују „претерминални“ *CTG* запис [20].

Из резултата нашег испитивања могу се извести следећи закључци: 1) „претерминални“ *CTG* запис се јавља тек кад је већ присутан хипоксично-исхемијски инсулт *CNS*-а, што може бити касно када су у питању секвеле тог инсульта; 2) у случају достигнуте зрелости треба планирати елективни порођај после појаве патолошког *C/U* односа, а најкасније са појавом патолошког *BFP*-а, да би се избегле пос-хипоксичне секвеле; 3) у случају кад зрелост није достигнута, трудноћа се може безбедно пролонгирати упркос патолошком *C/U* односу и патолошком *BFP*-а, уз интензиван надзор доплер-параметара све до детекције пораста њихових вредности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Galan HL, Hussey MJ, Chung M, Chvu JK, Hobbins JC, Battaglia FC. Doppler velocimetry of growth-restricted fetuses in an ovine model of placental insufficiency. *Am J Obstet Gynecol*, 1998; 178: 451-6.
2. Mikovic Ž. Važnost savremenih ultrasonografskih biometrijskih parametara i njihovih odnosa u proceni intrauterusnog zastoja u rastu ploda. Magistarski rad. Univerzitet u Beogradu 1990.
3. Nikolic LJ. Intrauterusni rast živorođene dece. *Jugoslovenska pedijatrija*, 1973; 16: 131-9.
4. Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB. A date-independent predictor of intrauterine growth retardation: Femur length/abdominal circumference ratio. *AJR*, 1983; 141: 979-84.
5. Nicolaides KH. Appendix 2: Fetal blood analysis. In: Chervenak FA, Isacson GC, Campbell S. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. Little, Brown and Co. Boston / Toronto / London, 1993; p:1787-801.
6. Arduini D, Rizzo G. Normal values of pulsatility index from fetal vessels: A cross-sectional study on 1556 healthy fetuses. *J Perinat Med*, 1990; 18: 165-72.
7. Lingman G. Fetal central blood circulation in the third trimester of normal pregnancy - a longitudinal study. II Aortic blood velocity waveform. *Early Hum Dev*, 1986; 13: 151-9.
8. Mari G. Arterial blood flow velocity waveforms of the pelvis and lower extremities in normal and growth retarded fetuses. *Am J Obstet Gynecol*, 1991; 165: 143-51.
9. Gramellini D, Folli MC, Raboni S, Vadora E, Meriardi A. Cerebral-umbilical Doppler ratio as a predictor of adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol*, 1992; 79: 416-20.
10. Dawes GS, Moulken M, Redman CWG. Short-term fetal heart rate variation, deceleration, and umbilical flow velocity waveforms before labor. *Obstet Gynecol*, 1992; 80: 673-8.
11. Arduini D, Rizzo G, Romanini C. Change of pulsatility index from fetal vessels preceding the onset of late decelerations in growth-retarded fetuses. *Obstet Gynecol*, 1992; 79: 605-10.
12. Mari G, Wasserstrum N. Flow velocity waveforms of the fetal circulation preceding fetal death in case of lupus anticoagulant. *Am J Obstet Gynecol*, 1991; 164: 776-8.
13. Myett L, Brewer A, Brockman DE. The action of nitric oxide in the perfused human fetal-placental circulation. *Am J Obstet Gynecol*, 1991; 164: 687-92.
14. Mu J, Kanzaki T, Tomimatsu T, Fukuda H, Fujii E, Takeuchi H, Murata Y. Investigation of intraplacental villous arteries by Doppler flow imaging in growth-restricted fetuses. *Am J Obstet Gynecol*, 2002; 186: 297-302.
15. Stale H, Marshal K, Gennser G, Benthin M, Dahl P, Lindstrom K. Aortic diameter pulse waves and blood flow velocity in the small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound med Biol*, 1991; 17: 471-8.
16. Rizzo G, Arduini D. Fetal cardiac function in intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol*, 1991; 165: 876-82.
17. Vyas S, Campbell S. Fetal Doppler studies in the hypoxic fetus. In: Chervenak FA, Isacson GC, Campbell S. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. Little, Brown and Co. Boston / Toronto / London, 1993; p: 619-24.
18. Fouron JC, Skoll A, Sonesson SE, Pfizenmaier M, Jaeggi E, Lessard M. Relationship between flow through the fetal aortic isthmus and cerebral oxygenation during acute placental circulatory insufficiency in ovine fetuses. *Am J Obstet Gynecol*, 1999; 181: 1102-7.
19. Gagnon R, Harding R, Brace R. Amniotic fluid and fetal urinary responses to severe placental insufficiency in sheep. *Am J Obstet Gynecol*, 2002; 186: 1076-84.
20. Murotsuki J, Bocking A, Gagnon R. Fetal heart rate patterns in growth-restricted fetal sheep induced by chronic fetal placental embolization. *Am J Obstet Gynecol*, 1997; 176: 282-90.

A LONGITUDINAL ANALYSIS OF ARTERIAL DOPPLER PARAMETERS IN GROWTH RESTRICTED FETUSES

Željko MIKOVIĆ, Vesna MANDIĆ, Milan ĐUKIĆ, Amira EGIĆ, Dejan FILIMONOVIĆ,
Nikola CEROVIĆ Mirjana POPOVAC

Ob/Gyn Clinic "Narodni front", School of Medicine, University of Belgrade

Doppler parameters enable noninvasive and direct detection of placental insufficiency and brain sparing effect, which occurs as an adaptive mechanism to chronic hypoxemia. It is of great interest if further changes of Doppler parameters, which occur after the detection of the first pathologic value, can anticipate a moment of fetal distress. We investigated growth-restricted fetuses with the brain sparing effect in the time interval between the detection of blood flow redistribution until the distress. The aim of our study was to evaluate longitudinally Doppler parameters in umbilical (Aum), medial cerebral (MCA), renal (AR) and femoral (AF) artery, and find: 1) if there are significant changes in their value; 2) the character and time interval of these changes; and 3) if they differ from changes in biophysical profile (BFP).

Prospective clinical study evaluated 35 pregnancies with fetal growth restriction. Fetuses were selected for the study if: 1) there were pathologic cerebral/umbilical (C/U) ratio, 2) at least four Doppler examinations in 3-4 days interval were performed and 3) prepartal fetal distress, defined as silent fetal heart rate pattern with spontaneous and late decelerations, was present.

In 28 neonates after delivery umbilical artery gas and acid-base status was determined. Blood flow velocity waveforms were evaluated in Aum, MCA, AR, and AF. Arterial blood flow was estimated by pulsatility index (Pi), while in Aum we also used: present end-diastolic velocity (PEDV), absent end-diastolic velocity (AEDV) and reverse end-diastolic velocity (REDV).

All of the fetuses were monitored by cardiotocogram (CTG) once to twice a day and by BFP twice a week. Elective Cesarean section was done in the presence of distress, except if severe immaturity or extreme malnutrition occurred. Etiological factors of placental insufficiency were: 1) hypertensive syndrome (n=26), 2) chronic renal disease (n=3), 3) primary antiphospholipid syndrome (n=2), 4) diabetes mellitus (n=1), 5) cardiac disease (n=1) and 6) unknown (n=2). Initial Doppler examination, with the detection of pathological C/U, was done in time interval between 26. to 32. weeks of gestation (wg) (29.4 ± 2.5); delivery was between 29. to 34. wg (32.2 ± 1.9); and average body weight was 1327 ± 245 g. Pathological BFP was registered in 91.4% of fetuses. Cesarean section has not been done, in spite of distress, in two fetuses (5.7%) due to their extreme immaturity and/or malnutrition, so they died "in utero". Hypoxemia was registered in 96.4% (27/28) neonates, while acidosis in 71.4% (20/28). Neonatal morbidity was 93.9% (31/33), neonatal mortality 8.6%, while perinatal mortality was 14.3%.

We found high significant difference ($P < 0.001$) in Pi Aum, Pi ACM and Pi AR in the time interval between the detection of

pathological C/U ratio and fetal distress, while the difference was insignificant for the values of Pi AF (table). The value changes are characterized by: continuing increase of Pi Aum, with a maximum in the last week before the distress; biphasic character of Pi MCA - tendency to decrease in the first two and significant increase in the last week; and significant increase of Pi AR one and a half week before the distress (table, graphic). Three weeks before the distress in 7 (53.8%) cases we registered PEDV, in 6 (46.2%) AEDV, while we didn't register REDV in any case. In the last week there were 3 (8.6%) PEDV, 23 (65.7%) AEDV and 9 (25.7%) REDV.

Significant changes in Doppler parameters suggest that even after the blood redistribution in growth restricted hypoxemic fetuses further haemodynamic changes occur. Preterminal increase in Pi Aum can be due to: 1) release of leucotrien, thromboxan and free oxygen radicals and consecutive vasoconstriction in villous arteries; 2) increase of diastolic arterial pressure as a result of hypoxic-ischemic central nervous system (CNS) insult; 3) decreased combined heart minute volume in preterminal phase of hypoxemia.

The increase of Pi MCA values is a result of hypoxic-ischemic CNS insult. As a consequence of hypoxia ischemia occurs by two mechanisms: local vasodilatory agents production decrease, or due to the brain edema.

The increase of Pi AR values can be explained by severe hypoxemia with the failure of local autoregulation of renal blood flow.

The greatest changes in BFP values were registered in the first half, while in Doppler parameters in the second half of the studied interval suggesting that Doppler parameters more accurately announce fetal distress.

We can conclude the following: 1) fetal distress appears after the presence hypoxic-ischemic CNS insult, and therefore late when sequels are concerned; 2) if the fetus is mature, elective delivery should be planned after the appearance of pathological C/U ratio, or with the pathological BFP at the latest, in order to avoid post-hypoxic sequels; 3) if the fetus is immature, pregnancy can be prolonged safely, in spite of pathological C/U ratio and BFP, with intensive monitoring of Doppler parameters until the detection of their increased values.

Key words: fetal growth failure, centralisation, circulation, Doppler

Dr Željko Miković
Ginekološko-akušerska klinika "Narodni front"
Narodnog fronta 62, Beograd
e-mail: zmikovic@eunet.yu

ВОЛУМЕТРИЈСКА АНАЛИЗА СИВЕ МАСЕ, БЕЛЕ МАСЕ И ПРОСТОРА ЦЕРЕБРОСПИНАЛНЕ ТЕЧНОСТИ У СХИЗОФРЕНИЈИ

Нађа МАРИЋ¹, Thomas KAMER², Thomas SCHNEIDER AXMANN², Indra DANİ¹,
Мирослава ЈАШОВИЋ ГАШИЋ¹, Владимир Р. ПАУНОВИЋ¹, Peter FALKAI²

1. Институт за психијатрију Клиничког центра Србије, Београд; 2. Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, University Saarlandes, Homburg; 3. Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Friedrich-Wilhelms-University, Bonn

УВОД

Почетком прошлог века, Е. Крапелин је наговестио да се код оболелих од *dementiae praecox* (касније: шизофренија) могу очекивати широко распрострањена оштећења нервног ткива кортекса (1). Током последње три деценије, технике визуелизације мозга су обезбедиле одговарајуће услове за *in vivo* анализу дискретних морфолошких абнормалности, па је методама анализе појединачних региона и појединачних структура (тзв. метод „региона од интереса“ - ROI), код оболелих од шизофреније уочено проширење коморног система, абнормалности региона префронталног кортекса, темпоралних структура као и региона паријеталног режња (2).

Последњих година, осим ROI метода, проучавање је све више усмеравано на глобалну процену три интракранијална компартмана: сиву масу, белу масу и простор цереброспиналне течности (у даљем тексту: GM, WM и CSF) (3).

У те сврхе коришћени су програмски пакети са могућностима аутоматске сегментације висококвалитетних тродимензионалних записа добијених техником магнетно-резонантног имиџинга (у даљем тексту MRI) и даља анализе по принципима воцел-базиране волуметрије (4).

Досадашњи резултати студија шизофреније које су укључивале испитанике свих старосних доби, различите дужине трајања болести, различите дужине излагања психофармацима, већином мушког пола, показују делимичну инконзистентност. Како су старење мозга, ефекти хроничитета болести, ефекти медикације и сам пол фактори који утичу на налаз (5-7), у одабиру узорка посебну пажњу смо посветили контроли ограничења која проистичу од наведених параметара. Циљ ове студије је био да се утврде промене волумена GM, WM и CSF карактеристичне за шизофренију испитивањем узорка младе адолтне популације уједначене полне дистрибуције.

МЕТОД

Узорак - За потребе студије одабрано је 64 испитаника старих 18-31 g. (просек старости 25.5 g., SD=3.8 g.) из веће групе укључене у пројекат „MRI Family Study“ (носилац пројекта: П. Фалкаи).

Карактеристике групе дате су на табели 1. Болесници (M=18/ Ж=13) су дијагностиковани инструментом SCID I и II (8) ради потврђивања DSM IV дијагнозе шизофреније или шизоафективног поремећаја (почетак болести: 23.2 ± 4.6 г., трајање: 3.3 ± 2.8 г.). Сви су раније или актуелно лечени неуролептицима. Током испитивања били су већином у ремисији (PANSS = 20.2 ± 18.9 (9)). Контролну групу чинило је 33 (M=19/ Ж=14) испитаника, усаглашених према годинама, полу и етничкој припадности са болесницима и одабраних међу припадницима клиничког персонала. Свим испитаницима је утврђена хемисферична доминација (10) и интелигенција (11). Критеријуми искључивања: неуролошке болести, болести зависности, повреде мозга са губитком свести дужином од 3 мин. Испитивање је вршено на психијатријским клиникама - Heinrich Heine University, Duesseldorf, и Friedrich-Wilhelms-University Bonn, на основу консекутивних пријема током периода 1995-2001, са одобрењем Етичких комитета оба Универзитета и потписаним пристапаком субјеката за учешће у студији.

Студија је рађена током 2001-02, у Laboratory for the Brain Research, Психијатријска клиника у Бону, Немачка, средствима из „Balkan-Initiative der Berlin-Brandenburg Wissenschaft - Fellowship“.

MRI снимање - Снимање је обављено на два скенера:

1. Siemens Magnetom 1.5T (Dusseldorf): T1, брзе ехо-секвенце, репетиција 40 мс, 5м/с ехо, флип-угао 40 степени, укупно 128 консекутивних пресека дебљине 1.17мм са 256x256 пиксел-а по пресеку.
2. Philips Gyroscan 1.5T (Bonn): T1, турбо ехо-секвенце, репетиција 12 мс, 4 м/с ехо, флип-угао 20 степени, укупно 160 пресека 1mm дебљине, 256x256 пиксел-а по пресеку.

Обрада MRI снимака - У току обраде записа, коришћене су перформансе три програмска пакета: Analyze (Mayo Clinic, www.mayo.edu/bir/Software/Analyze), SPM99 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm) и Matlab (www.mathworks.com/matlabcentral/). Сви записи су сведени на церебрум, јер пројекција нижих можданих делова може да се интерпонира у сигнале са супратенторијалних локалитета, па се ограничавањем на церебрум умањује могућност грешке (12).

	Контролна група Controls	Схизофренија Schizophrenia	P
Године старости Age	24,5 ± 3,5	26,6 ± 3,8	0.02
Полна дистрибуција (мушкарци/жене) Sex (male female)	19 / 14	18 / 13	0.97
Висина (cm) Height (cm)	175.3 ± 6,4	177.4 ± 10,6	0.45
Интелигенција (MWB-скала) Intelligence (MWB- scale)	31.0 ± 2.5	28.9 ± 3.5	0.05
Место MRI снимања (Dusseldorf / Bonn) MRI location (Dusseldorf / Bonn)	10 / 23	23 / 8	0.00

Табела 1. Опште карактеристике испитаника
Table 1. General characteristics of subject group

Анализе: 1. Припрема снимака за анализу (уједначавање оријентације записа и корекције разлика услед различитих положаја главе при скенирању): Опцијом „oblique display fly“ сваки снимак постављен паралелно са линијом која спаја предњу и задњу комисуру (AC-PC линија). Након тога, извршена је: 2. Стандардизација на димензије воксела 1,1,1 мм, са резолуцијом записа од 8-бита, преко операције „Матрикс“. 3. Селекција подручја испитивања. Оивичавање церебрума је извршено на 10 случајно одабраних записа: граница за одвајање од мозданог стабла је била линија која спаја церебралне педункуле са врхом мезенцефаличног тектума, а церебелум је одвојем природном границом изнад тенторијума церебелли, илустрација 1.

Овај поступак је рађен паралелно од стране два истраживача (Н.М., Т.К.) и потврђена је међусобна усклађеност налаза од 0.89. На основу 10 записа конструисана је церебрална маска, а затим је ради аутоматске селекције церебрума она пројектована на свих 64 записа програмом SPM 99.

SPM 99 1. Сегментација. Аутоматски су одвојени и уклоњени сви сигнали који припадају коштаном ткиву (функција „scalp editing“). 2. Нормализација: преостали запис за свих 64 испитаника је нелинеарном трансформацијом адаптиран у стандардизовани простор SPM 99 опцијом „нормализација“, на димензије „bounding box-a“: x) -78 до 78mm, y) -112 до 76mm и z) -50 до 85mm, према атласу Talairach&Tournoux (13). 3. Пројекција церебралне маске. На скуп свих нормализованих записа аутоматски је пројектована церебрална маска добијена нормализацијом десет обрађених записа, и сви записи сведени су на церебрум. 4. Сегментација. Трансформација записа на WM, GM и CSF извршена је преко SPM 99 функције која се базира на Bayesian алгоритму, на основу кога се сачињавају про-

бабилистичке мапе тј.схеме вероватноће налажења датог компартмана у датој тачки (14)

Матлаб: На основу обрађених снимака и воксел-стандардизације извршене претходно, израчунат је волумен појединачних компартмана тј. сума свих воксела сврстаних у један компартман.

Статистичка обрада - Зависне варијабле: волумен церебрума, сиве, беле масе као и простора цереброспиналне течности су изражене као релативне у односу на запремину мозга. Преко мултипле анализе коваријансе (МАНЦОВА), кроз фиксиран фактор: дијагноза, уз коваријансе: центар и године (без међусобне корелације), анализиран је ефекат дијагнозе на волумен компартмана.

РЕЗУЛТАТИ

Карактеристике групе приказане су у табели 1. Међу групама није било разлике у полној дистрибуцији ($\chi^2=0.00$, $p=0.97$), висини ($F=0.58$, $p=0.45$), хемисферичној доминацији ($\chi^2=0.08$, $p=0.78$). За оне факторе за које је утврђена међугрупа разлика: интелигенција, године старости и локација снимања, испитан је ефекат на даље статистичке анализе. На зависне варијабле су утицале локација снимања и године старости (негативна корелација са GM запремином), па су у даљим анализама контролисани и кориговани наведени ефекти.

Просечан моздани волумен (Вм) износио је 1518 cm^3 (100%) у групи здравих односно 1508 cm^3 (100%) у групи оболелих. Волумен церебрума здравих је био 1240.2 cm^3 , док је код оболелих он заузимао 1217.3 cm^3 (81.7% тј. 80.7% Вм). Ефекат дијагнозе тј. запажена редукција церебрума није имала ниво високе статистичке значајности ($p=0.16$). Сива маса је заузимала 675 cm^3 код здравих и 636 cm^3 код оболелих (44.5 % тј. 42.2%

	Запремина компартмана (cm ³) ± SD Compartment volume (cm ³) ± SD		Разлика Difference	MANCOVA*		
Компартмани Compartments	Контролна група	Схизофренија		Df	F	p
Церебрум Cerebrum	1240,2±16.5	1217,3±15.7	- 2%	1,5	2.1	0.16
Сива Маса (GM) Gray Matter (GM)	675,5±10.8	636,4±9.6	- 6%	1,5	8.1	0.006**
Бела Маса (WM) White Matter (WM)	384,1±6.9	372,5±4.5	- 3%	1,5	7.6	0.019
Цереброспинална течност (CSF) Cerebrospinal fluid (CSF)	176,1±2.3	203,6±4.1	+ 14%	1,5	16.2	0.0002**

Табела 2. Волуметрија сиве масе, беле масе и простора цереброспиналне течности

Table 2. Volumetry of gray matter, white matter and cerebrospinal fluid

* анализе кориговане у односу на ефекте параметара: центар, старост (analysis corrected for the factors: center, age)

** visoka statisticka značajnost, (high statistical significance)

Вм), са ефектом дијагнозе на нивоу високе статистичке значајности (редукција код оболелих 6%, $p=0.006$). Бела маса је била 3% редукована код оболелих (запремина 372.5, тј. 24.7% Вм) у односу на контролну групу (запремина 384.1, тј. 25.3% Вм), ниво статистичке значајности $p=0.019$. Повећање простора цереброспиналне течности од 14% је високо статистички значајно ($p=0.0002$), а одражава разлику запремина од 203,0 cm³ (13.6% Вм) код оболелих у односу на 176,1cm³ (11.6% Вм) код контролних субјеката.

ДИСКУСИЈА

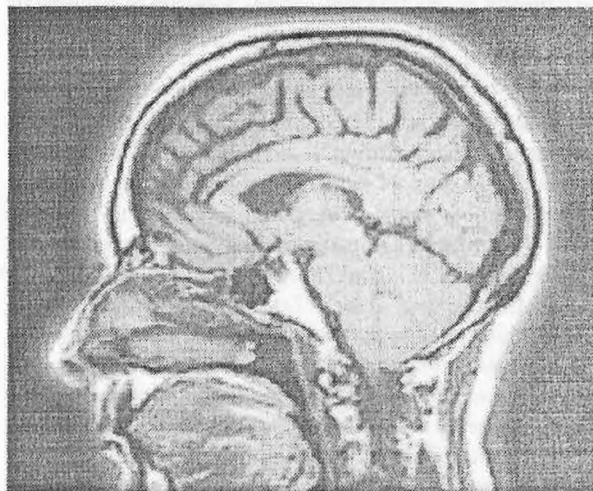
Волуметријска анализа сиве масе (GM), беле масе (WM) и простора цереброспиналне течности (CSF) је показала да у схизофренији постоји смањен волумен GM, повећан волумен простора CSF и непромењен волумен WM.

Резултати ове студије интерпретирани су на нивоу статистичке значајности $p<0.01$ да би се постигла висока поузданост и минимизирали ефекти атрефаката. С друге стране, у статистичке анализе су као коваријансе укључивани сви фактори који су корелирали са зависним варијаблима од нивоа $p<0.05$. На овај начин, обезбеђена је адекватна контрола и корекција корелације варијабли и отклоњена је могућност појаве лажно-позитивних резултата.

Обзиром на контролу фактора медикације, старења и пола, ова студија је указала да утврђене промене не проистичу од хроничитета болести, ефеката дугог излагања психофармацима или самог старења мозга, већ да се ради о променама карактеристичним за болест у њеног најранијој фази, евентуално и преморбидно.

Иако су болесници били изложени психофармацима, просечна дужина болести указује да се радило о краткотрајној експозицији и не може се очекивати да би она могла имати значајних ефеката на резултате (измена волумена базалних ганглија је очекивана промена услед хроничне неуролептичке терапије, али се она налази тек након вишегодишњег излагања (15).

Мета анализа коју је спровео Wright (6), сумирала је резултате 6 студија са различитим ограничењима и утврдила средњу вредност редукције GM од 2-4%, WM од 1-2%, а повећање запремине CSF од 20-30%. Студија болесника након прве епизоде болести (дужина болести 2.3-3.3 г., просечна старост испитаника 26 г.) Зипурског са сар. (16), утврдила је редукцију GM код обо-



Слика 1: Ограничавање региона од интереса - церебрум

лелих од 7-10%, одсуство промена волумена WM и проширење CSF за 7%. Слично њој, студија Гур и сар. (17) којом је праћена промена GM код болесника пре излагања неуролептицима, показала је редукцију од 6% код мушкараца и 2% код испитаница женског пола оболелих од шизофреније, што налаже и даље испитивање са посебним освртом на полни мождани диморфизам.

У сваком случају, може се закључити да су налази ове студије у сагласности са већином реферисаних резултата других аутора и да стога поуздано осликавају појаву патоморфологије шизофреније.

Подаци из литературе који се односе на остале психијатријске поремећаје показују да се нпр.у биполарном поремећају налази само проширење CSF (18), без промена у остала два компартмана. С друге стране, код дегенеративних болести CNS, нпр. деменције Alzheimer-типа или у случају алкохолизма (19) уочена је редукција како GM, тако и WM. Одсуство промена волумена WM у шизофренији очигледно указује да се она не може сврстати у дегенеративне болести, већ пре да су налази наше, као и наведених студија, још један аргумент неуроразвојне хипотезе настанка болести.

Редукција сиве масе (најкарактеристичнији налаз за шизофренију) је заправо одраз промена неуропила, тј. синаптичких и дендритских структура, али до сада није постигнут консензус око тога да ли редукција волумена GM указује на повећање или на снижење густине ћелија у компартману (20). Наиме, постоји могућност да мањи волумен значи повисену густину тела неурона (приближавају се у одсуству разгранатих дендритских стабала и очекиваног броја синапси), али и могућност да су волуметријске промене резултат снижења ћелијске густине уопште. У том смислу потребна је даља експлорација.

Међутим, у оба случаја промене на нивоу дендрита и синапсе могу да изазову алтерације процеса обраде информације тј. утичу на процесе пријема дражи, активације неурона у одсуству стимулуса или одлагања повратка у мировање након иницијације активације неурона. Сви ови процеси у чијој основи је редукција неуропила тј. волумена сиве масе, могу да буду основа настанка феноменологије карактеристичне за шизофренију. Да ли је у основи редукције сиве масе лежи кортикална дисгенеза у раном развоју, процеси „прунинг“-а (орезивања) касније или специфична динамика која се односи на неуропластицитет, остаје важно питање које за сада превазилази домен актуелне студије.

Ово истраживање би требало да представља први и неопходан корак ка утврђивању глобалних морфолошких специфичности у шизофренији (маркирање абнормалности) и служиће као полазна основа за анализе усмерене ка испитивању профила регионалне дистрибуције волуметријских промена GM и CSF. Анализа профила дистрибуције абнормалности даје основу за разматрање њихових функционалних корелата, а тиме и даље приближавање клиничкој димензији проблема.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kraepelin E. *Dementia praecox and Paraphrenia*. Edinburgh, Scotland: E & S Livingstone, 1919
2. Shenton M, Dickey CC, Frumin M et al. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; 49: 1-52
3. Wright IC, McGuire PK, Poline JB, et al. A voxel based method for statistical analysis of gray and white matter applied to schizophrenia. *Neuroimage* 1995; 4: 244-52
4. Wolkin A, Rusinek H, Vaid G et al. Structural magnetic image averaging in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1998; 155 (8): 1064-73
5. Lawrie SM, Abukmeil SS. Brain abnormality in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1998; 172: 110-20
6. Wright IC, Rabe-Heseth S, Woodruff PV et al. Meta-analysis of regional brain volume in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 16-25
7. Goldstein JM, Seidman LJ, Horton NJ. Normal sexual dimorphism of the adult human brain assessed by in vivo magnetic resonance imaging. *Cereb Cortex* 2001; 11:490-7
8. Spitzer RI, Williams JWB, Gibbon M. *The structural clinical interview for DSM-III-R (SCID)*. Washington DC: American Psychiatric Association, 1990
9. Kay SR, Opler LA, Fiszbein A. *Positive and negative syndrome scale manual*. North Tonawanda, New York: Multy Health System, 1987
10. Annett M. A classification of hand preference by association analysis. *Br J Psychol* 1970; 61:303-321.
11. Lehrl S/ Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest, B-Version. Straube, Erlangen, 1977.
12. Zipursky RB, Lim KO, Sullivan EV, et al. Widespread cerebral gray matter volume deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psych* 1992; 49: 195-205
13. Talairach J, Tournoux P. *Co-planar Stereotaxic Atlas of Human Brain*. New York: Thieme Medical Publishers Inc., 1998
14. Yeh MXH, Karp JS. Image registration of MR and PET based on surface matching and principal axes fitting. *Proc I IEEE Med Imaging Conf* 1994; 4: 1667-81.
15. Gur RE, Maany V, Mozley PD, et al. Subcortical MRI volumes in neuroleptic-naive and treated patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1998; 155:1711-7
16. Zipursky RB, Lambe EK, Kapur S, et al. Cerebral gray matter volume deficit in first episode psychosis. *Arch Gen Psych* 1998; 55:540-546
17. Gur RE, Turetsky BI, Bilker WB, et al. Reduced gray matter volume in schizophrenia. *Arch Gen Psych* 1999; 56: 905-11
18. Zipursky RB, Seeman MV, Bury A, et al. Deficits in gray matter volume are present in schizophrenia but not bipolar disorder. *Schizophr Res* 1997; 26: 85-92
19. Lewis S. Psychopathology and brain dysfunction: structural imaging studies. In: Keshavan MS, Murray RM, eds: *Neurodevelopment & Adult Psychopathology*. Cambridge: Cambridge University Press, 1997
20. Selemon LD, Goldman Rakic PS: The reduced neuropil hypothesis: a circuit based model of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 17-25

VOLUMETRIC ANALYSIS OF GRAY MATTER, WHITE MATTER AND CEREBROSPINAL FLUID IN SCHIZOPHRENIA

Nađa MARIĆ¹, Thomas KAMER², Thomas SCHNEIDER AXMANN², Indra DANI³, Miroslava JAŠOVIĆ GAŠIĆ¹,
Vladimir R. PAUNOVIĆ¹, Peter FALKAI²

1. Institute for Psychiatry, Clinical center of Serbia, Belgrade; 2. Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, University Saarlandes, Homburg, 3. Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Friedrich-Wilhelms-University, Bonn

Schizophrenia is characterized by diffuse brain abnormalities, some of them involving volumes of three intracranial compartments: gray matter (GM), white matter (WM) and cerebrospinal fluid (CSF). Novel methods, such as Statistical Parametrical Mapping, provide an automated means of comparing structural features across high quality MRI scans and the measurement based on the principles of voxel based morphometry.

For the purposes of the present study, we selected sex balanced group of young adults with recent onset illness to assess the effects of the illness on the volumes of compartments and also to minimize the effects of chronicity, medication, sex and aging.

Sixty-four subjects were selected from a larger sample (inclusion criteria: age range 18-31). Thirty-one had DSM IV diagnosis of schizophrenia or schizoaffective disorder, 33 were controls. T1 weighted MRI images were acquired on two scanners (1.5T both): a) fast gradient echo sequence, FLASH, 40msec repetition time, 5ms echo time, 40 degree flip angle and b) turbo gradient echo, 12msec repetition time, 4msec echo time, 20 degree flip angle, 1 excitation). The resulting data set consisted of: a) 128 consecutive slices with 1.17mm thickness and 256x256 pixels per slice and b) 160 consecutive slices of 1mm thickness and 256x256 pixels per slice. All 64 images were processed by ANALYZE, and normalized and segmented by SPM99. Following the automatic segmentation of the images into the three intracranial com-

partments, volumetry was performed based on the principles of voxel analysis. Results were expressed relative to whole brain volume, and MANOVA analyses were performed to correct the confounding effects of MRI acquisition center differences and age difference between diagnostic groups.

Young adults with recent onset schizophrenia had 6% reduction in GM volume and 14% increase in the volume of CSF, after all confounders were included into analyses (MANCOVA: $p=0.006$ and 0.0002 , respectively). No significant changes in WM volume were evident.

In comparison to a few similar studies published recently, all results yielded similar scores regarding effects of recent onset illness and young adult population, thus confirming the reliability of the procedure.

In conclusion, global neuropil reduction was discussed as a consequence of the cortical neurodevelopmental disgenesis. It was suggested that neuropil reduction i.e. synaptic and dendritic changes were to induce functional abnormalities and the expression of schizophrenia.

Key words: schizophrenia, magnetic resonance imaging, gray matter, white matter, cerebrospinal fluid

Dr Nađa Marić,
Institut za psihijatriju KCS, Pasterova 2, 11000
Beograd
Tel/fax 011 437 885
e-mail: nadja@eunet.yu

НАЛАЗ МАГНЕТНЕ РЕЗОНАНЦЕ МОЗГА КОД БОЛЕСНИКА ОД МУЛТИПЛЕ СКЛЕРОЗЕ БЕЗ ОЛИГОКОЛОНАЛНИХ ТРАКА У ЛИКВОРУ

Шарлота МЕСАРОШ¹, Јелена ДРУЛОВИЋ¹, Звонимир ЛЕВИЋ¹, Весна ПЕРИЋ²

1.Институт за неурологију, Клинички центар Србије, Београд; 2.Центар за магнетну резонанцу, Клинички центар Србије, Београд.

КРАТАК САЖЕТАК: Код 95% болесника од мултипле склерозе (MS) у ликвору се високо сензитивном методом изоелектричног фокусирања (IEF) ликвора са имунофиксацијом открива постојање олигоклоналних IgG трака (ОТ), док 5% болесника нема интратекалну синтезу олигоклоналног IgG. Циљ ове студије је био поређење налаза на магнетној резонанци мозга (MR) између болесника од MS без и са локално синтетисаним ОТ у ликвору. У студију је укључено 22 болесника са клинички сигурном MS без ОТ у ликвору и 22 контролна болесника од MS са присуством ОТ у ликвору а који су били упарени са првом групом болесника према животној доби, дужини трајања, току и активности болести. Скоровање промена на MR мозга је обављено за 7 перивентрикуларних (PV) и 8 неперивентрикуларних (NPV) региона, а посебно је скорован инфратенторијални (IT) регион и степен атрофије мозга. Није утврђена статистички значајна разлика између ове две групе болесника у укупном скору захваћености мозга променама, што се односи и на PV и NPV регионе. Наша студија је указала на постојање статистички значајне корелације ($p=0.026$), између EDSS скорa и промена на MR код контролних болесника, док оваква корелација није показана у групи болесника од MS без ОТ у ликвору. Овакви налази указују да би коришћење сензитивнијих MR техника у корелацији са клиничким испољавањем болести и налазом у ликвору можда допринело расветљавању хетерогености имунопатогенезе MS.

Кључне речи: мултипла склероза, олигоклонални IgG, магнетна резонанца мозга

УВОД

Олигоклоналне имуноглобулин G (IgG) траке (ОТ) у ликвору се откривају високо сензитивном методом изоелектричног фокусирања (IEF) ликвора са имунофиксацијом (1) већ у раној фази болести (MS) (2,3), код 95% болесника од мултипле склерозе. Када се једном пронађе олигоклонални цртеж у ликвору, тај се налаз не мења током болести (4). Синтеза олигоклоналног IgG у ликвору болесника од MS је последица неспецифичне поликлонске активације B ћелија унутар централног нервног система. Један део интратекално синтетисаних антитела је усмерен према антигенима вируса, док је други део усмерен ка аутоантигенима мијелина и олигодендроцита (5-7).

Међутим, улога B ћелија и олигоклоналног IgG у патогенези MS није јасна, почевши од механизма активације B ћелија па све до патогенетске улоге интратекално синтетисаних антитела. Овоме доприноси и чињеница о постојању болесника од MS (око 5%) код којих се не детектују ОТ у ликвору методом IEF ликвора са имунофиксацијом (2, 8, 9).

У литератури постоје контроверзни подаци о прогностичком значају ОТ у ликвору. Са једне стране, резултати две студије указују на бенигнији ток болести код болесника од MS без ОТ у ликвору у односу на групу где постоји интратекална синтеза (9,10), док са друге постоје студије које негирају овакву хипотезу (11, 12). Резултати истраживања у нашој популацији показују да

нема разлике у тежини клиничке слике између овде две групе болесника (13).

Циљ нашег рада је био да упоредимо налазе на магнетној резонанци (MR) мозга код болесника од MS код којих у ликвору постоје локално синтетисани олигоклонални IgG са налазима код болесника код којих се овакав налаз у ликвору не постоји.

МАТЕРИЈАЛ - МЕТОДЕ

У студију је укључено 22 болесника са клинички сигурном MS (14) код којих методом IEF (1) није откривена интратекална синтеза олигоклоналног IgG у ликвору, а који су хоспитализовани на Одељењу за демјелинизационе болести и епилепсију Института за неурологију Клиничког центра Србије (КЦС) у периоду од 1996. до 1999.г. Контролну групу је чинило 22 болесника са клинички сигурном MS са ОТ у ликвору, а који су били упарени према следећим параметрима: животној доби, току и активности болести и дужини трајања болести. Свим болесницима из обе групе је детаљно одређиван степен функционалне онеспособљености (ЕДСС скор) (15). Према протоколу за укључивање у студију није постојала статистички значајна разлика у следећим клиничким карактеристикама између болесника од MS без и са ОТ у ликвору: животној доби (36.5 ± 7.2 према 36.7 ± 7.3), дужини трајања болести (7.0 ± 1.5 према 7.5 ± 1.6), као ни у заступљености појединих форми болести: ремитентан

<i>ПВ региони</i> PV regions	<i>МС без ОТ</i> <i>Медијана (интервал)</i> OCB negative MS Median (range)	<i>МС са ОТ</i> <i>Медијана (интервал)</i> OCB positive MS Median (range)	p
<i>Тело латералних комора</i> Body of lateral ventricles	9 (0-24)	11 (2-29)	HC NS
<i>Фронтални рогови</i> Frontal horns	3 (0-21)	4 (0-19)	HC NS
<i>Тригонуми</i> Trigones	5 (0-14)	3 (0-8)	HC NS
<i>Окципитални рогови</i> Occipital horns	3 (0-7)	4 (0-9)	HC NS
<i>Темпорални рогови</i> Temporal horns	2 (0-5)	3 (0-8)	HC NS
<i>III комора</i> Third ventricle	0 (0-2)	0 (0-3)	HC NS
<i>IV комора</i> Fourth ventricle	2 (0-6)	3 (0-6)	HC NS
<i>НПВ региони</i> NPV regions			
<i>Фронтални режањ</i> Frontal lobe	2 (0-33)	3 (0-29)	HC NS
<i>Паријетални режањ</i> Parietal lobe	7 (0-45)	13 (0-35)	HC NS
<i>Окципитални режањ</i> Occipital lobe	0 (0-3)	0 (0-3)	HC NS
<i>Темпорални режањ</i> Temporal lobe	0 (0-6)	0 (0-6)	HC NS
<i>Базалне ганглије</i> Basal ganglia	0 (0-4)	0 (0-10)	HC NS
<i>Цапсула интерна</i> Internal capsules	0 (0-4)	2 (0-13)	HC NS
<i>Мождано стабло</i> Brainstem	3 (0-13)	3 (0-10)	HC NS
<i>Церебелум</i> Cerebellum	0 (0-7)	0 (0-8)	HC NS

Табела 1. Скарони захваћености мозга променама у перивентрикуларним и неперивентрикуларним регионима на MR код MS болесника без и са олигоклоналним тракама (ОТ) у ликвору

Table 1. Brain MRI lesion loads for periventricular (PV) and non-periventricular (NPV) regions in oligoclonal bands (OCB) negative and positive MS patients

HC-није сигнификатно
NS not significant

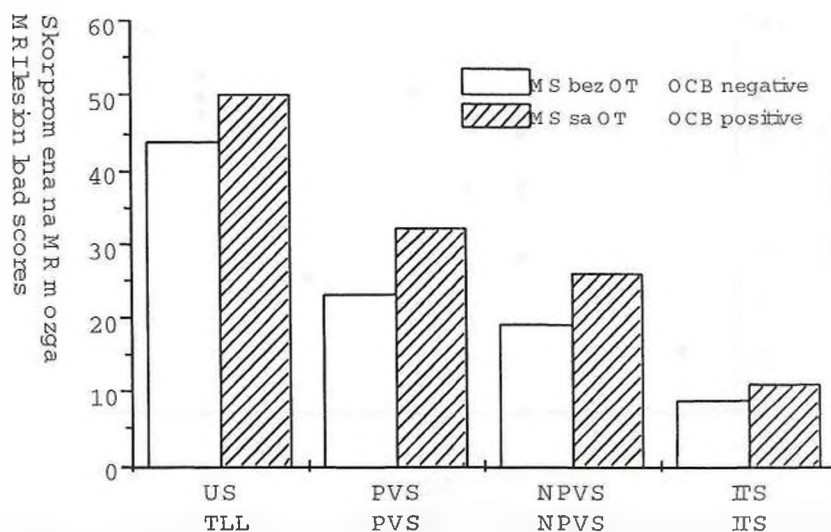
ток је у првој групи болесника имало 82% према 86% у контролној групи, секундарно-прогресивну форму болести у првој групи је имало 14% болесника а 18% у контролној групи док је примарно прогресивну форму болести у групи болесника од MS без ОТ у ликвору имало 4% болесника у односу на 6% у другој групи болесника. Такође није било разлике у просечним вредностима ЕДСС скорa између ове две групе болесника (3.5 према 4.0).

Код свих болесника укључених у студију обављени су прегледи мозга MR у Центру за магнетну резонанцу КЦС на апарату Магнетом-Сиенс, јачине 1.0 T у Spin-Echo секвенцијама дефинисаним T1W (TR=560 msec; TE=15 msec) и T2W (TR=4000 msec, TE=90 msec) релаксационим временима у једној ортогоној равни, са

пресецима мозга на 5 mm. Анализирани су само налази снимака Spin-Echo T2W.

За сваког болесника је одређиван број и величина лезија у 15 анатомски дефинисаних региона. Седам региона је имало перивентрикуларну (PV) локализацију, а осам неперивентрикуларну (NPV). За сваку од ових локализација је израчунаван скор по следећем систему: а) лезија дијаметра 1-5 mm - 1 поен; б) лезија дијаметра 6-10 mm - 2 поена; ц) лезија већа од 10 mm - 3 поена; д) конфлуентна лезија - један додатни поен [16].

Укупни скор захваћености мозга променама на MR је добијен сабирањем појединачних скорова за сваки од наведених региона уз додавање скорова степена атрофије. Атрофија је скорована на следећи начин: а) без атрофије - 0 поена б) блага атрофија - 1 поен; ц) умере-



Графикон 1 Скорови захваћености мозга променама MR код болесника од MS без и са олигоклоналним тракама (OT) у ликвору
Figure 1. MRI lesion loads scores in OCB negative and positive MS patients

Легенда: US-укупни скор, PVS-перивентрикуларни скор, NPVS-неперивентрикуларни скор, ITS-инфратенторијални скор
Legend: TLL-total lesion load, PVS-periventricular score, NPVS-non-periventricular score, ITS-infratentorial score

на атрофија - 2 поена; д) тешка атрофија - 3 поена. Посебно је израчунаван укупан PV и NPV и инфратенторијални скор (IT) (збир скорова за IV комору, мождано стабло, церебелум и инфратенторијалу атрофију).

За евалуацију статистичке значајности разлике појединих параметара између две групе болесника коришћени су тестови за везане узорке, тј. Студентов *t* тест и Wilcoxon-ов тест. За испитивање значајности разлике у учесталости неке појаве у ове две групе болесника коришћен је тест, док је корелација је испитивана корелацијом ранга (Спирманов тест).

РЕЗУЛТАТИ

Болесници без OT су имали већи скор у односу на контролну групу болесника у само једном PV региону, у тригонумима, али разлика није била статистички значајна. У региону III коморе у обе групе болесника скор је био исти, док је у осталим PV регионима просечни скор био већи у групи контролних болесника, али без статистичке значајности. У 5 NPV региона скор промена у мозгу је био једнак за обе групе болесника, док је у остала 3 региона скор био већи код контролних болесника (фронтални и паријетални режањ, капсула интерна) али без статистичке значајности (табела 1).

Иако је укупни скор промена у мозгу на MR био већи код контролних болесника (50 према 44), разлика није била статистички значајна. Такође је забележен виши скор на MR мозга и за PV (32 према 23) и NPV (26 према 19) регионе у контролној групи болесника али без статистичке значајности, што се односи и на укупан инфратенторијални (IT) скор (11 према 9) (графикон 1).

У групи болесника од MS без OT у ликвору није постојала статистички значајна корелација између EDSS скорa и дужине трајања болести са једне стране и укупног скорa захваћености мозга променама на MR са друге стране. У контролној групи болесника, такође, није постојала статистички значајна корелација између дужине трајања болести и укупног скорa захваћености

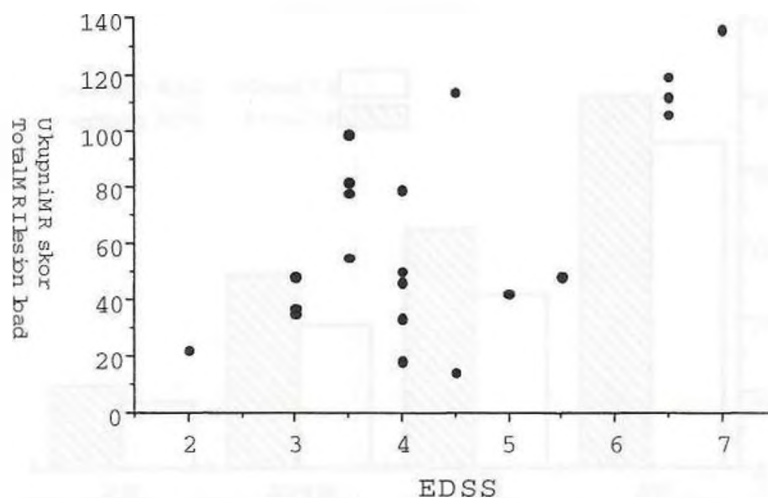
мозга променама на MR, али је постојала статистички значајна корелација између EDSS скорa и укупног скорa захваћености мозга променама на MR ($p=0.026$) (графикон 2).

ДИСКУСИЈА

У нашој студији применом наведеног система скоровања и регионалне поделе промена на MR мозга није утврђена значајна разлика у средњој вредности укупног скорa захваћености мозга променама, ни у PV, нити у NPV и IT регионима између болесника од MS без и са OT у ликвору, што би указивало на одсуство неурорадиолошке специфичности болесника од MS без OT у ликвору, судећи према конвенционалној MR мозга.

Сличне резултате објавили су Земан и сар. (9), који су показали да болесници од MS са OT у ликвору имају већу вредност просечног укупног скорa захваћености мозга променама у односу на болеснике од MS без OT у ликвору (51 према 31), али та разлика, као и у нашој студији, није била статистички значајна. Ни у тој студији није регистрована разлика у укупном скору захваћености мозга између ове две групе болесника за PV и NPV регионе, као ни на нивоу кичмене мождине. Такође и у студији Фуказање и сар. није нађена разлика у дистрибуцији, величини, облику и броју промена на MR мозга између болесника од MS без и са OT у ликвору (12).

Резултати наше студије која према актуелно доступним подацима, обухвата анализу највећег броја болесника од MS без OT у ликвору, као и две претходне студије (9,12), не говоре у прилог раније постављене хипотезе да би одсуство OT у ликвору код болесника од MR корелирало са мањим степеном захваћености мозга променама на конвенционалној MR. Наиме, раније је показано да квантитативни параметри интратекалне синтезе IgG (степен интратекалне синтезе IgG, IgG индекс) код болесника од MS корелирају са укупном површином мозга која је захваћена променама на MR



Графикон 2 Корелација између EDSS скорa и укупног скорa захваћености мозга променама на MR мозга код болесника од MS са олигоклоналним тракама (OT) у ликвору ($p=0.026$)

Figure 2. Correlation between EDSS score and total MRI lesion load score in OCB positive MS patients [$p=0.026$]

(17). Међутим, ни у једној од тих студија није показана корелација између присуства OT у ликвору и промена на MR мозга. С обзиром да би квантитативни параметри интратекалне синтезе IgG требало да су више повезани са степеном запаљењских промена у CNS, неуро-радиолошки параметар који би се узимао за корелацију требало би можда да буде број или површина нових активних промена у мозгу болесника од MS које се пребојавају гадолиннијумом. Међутим, у студији Земана и сар. није показана разлика ни у броју активних промена између болесника од MS без и са OT у ликвору (9), а у нашој студији овај параметар није праћен.

Према досадашњим истраживањима, корелација између захваћености мозга променама на T2W секвенци MR и EDSS скорa је врло слаба (18,19). Наша студија је указала на постојање статистички значајне корелације ($p=0.026$), између EDSS скорa и промена на MR код болесника од MS са OT у ликвору, док оваква корелација није показана код болесника од MS без OT у ликвору. Овакав налаз указује на потребу укључивања анализе промена на T1W секвенце MR јер је показано да EDSS скор боље корелира са хипоинтензивним лезијама на T1W секвенци које представљају параметар оштећења аксона (20, 21). Осим тога, одсуство корелације код болесника од MS без OT у ликвору би могла бити последица доминантног присуства ткивног оштећења у наизглед нормалној белој маси (NNBM) у овој подгрупи болесника, које се детектују неконвенционалним MR техникама (магнетна резонантна спектроскопија и магнетисатион трансфер техника) (22,23).

У закључку, нека будућа студија која би се бавила прођењем променама у NNBM код болесника од MS без OT у ликвору са онима који их имају би можда указала на разлику у њиховој имунопатогенези.

РЕФЕРЕНЦЕ:

- 1 Walker RWH, Keir G, Johnson MH, Thompson EJ. A rapid method for detecting oligoclonal IgG in unconcentrated CSF, by agarose isoelectric focusing, transfer to cellulose nitrate and immunoperoxidase staining. *J Neuroimmunol* 1983;4:141-148.

- 2 McLean BN, Luxton RW, Thompson EJ. A study of immunoglobulin G in the cerebrospinal fluid of 1007 patients with suspected neurological disease using isoelectric focusing and the Log IgG-index. *Brain* 1990;113:1269-1289.
- 3 Drulović J, Stojanović N, Dujmović I i sar. Likvorski nalaz u dijagnostici multiple skleroze. *Srp Arh Celok Lek* 1995;123:191-193.
- 4 Walsh MJ, Tourtellotte WW. Temporal invariance and clonal uniformity of brain and cerebrospinal IgG, IgA and IgM in multiple sclerosis. *J Exp Med* 1986;163:41-53.
- 5 Reiber H, Ungefehr S, Jacobi Chr. The intrathecal, polyspecific and oligoclonal immune response in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1998;4:111-117.
- 6 Raine CS, Cannella B, Hauser SL, Genain CP. Demyelination in primate autoimmune encephalomyelitis and acute multiple sclerosis lesions: a case for antigen-specific antibody mediation. *Ann Neurol* 1999;46:144-160.
- 7 Archelos JJ, Trotter J, Previtali S i sar. Isolation and characterization of an oligodendrocyte-precursor-derived B cell epitope in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1998;43:15-24.
- 8 Farrell MA, Kaufmann JCE, Gilbert JJ i sar. Oligoclonal bands in multiple sclerosis: Clinical-pathologic correlation. *Neurology* 1985;35:212-218.
- 9 Zeman AZJ, Kidd D, McLean BN i sar. A study of oligoclonal band negative multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:27-30.
- 10 Stendahl-Brodin L, Link H. Relation between benign course of multiple sclerosis and low grade humoral immune response in cerebrospinal fluid. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980;43:102-105.
- 11 Pirttilä T, Nurmikko T. CSF oligoclonal bands, MRI and the diagnosis of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1995;92:468-471.
- 12 Fukazawa T, Kikuchi S, Sasaki H i sar. The significance of oligoclonal bands in multiple sclerosis in Japan: relevance of immunogenetic backgrounds. *J Neurol Sci* 1998;158:209-214.
- 13 Mesaroš Š. Kliničke karakteristike i nalaz magnetne rezonance mozga kod bolesnika od multiple skleroze bez oligoklonalnih IgG traka u likvoru. Magistarski rad, Medicinski fakultet, Beograd 2000.
- 14 Poser CM, Paty DW, McDonald WI. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13:227-231.
- 15 Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-1452.
- 16 Filippi M, Campi A, Mammì S i sar. Brain magnetic resonance ima-

- ging and multimodal evoked potentials in benign and secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:31-37.
17. Baumhufner RW, Tourtellotte WW, Syndulko K i sar. Quantitative multiple sclerosis plaque assessment with magnetic resonance imaging. Its correlation with clinical parameters, evoked potentials, and intra-blood-brain barrier IgG synthesis. *Arch Neurol* 1990;47:19-26.
 18. Filippi M, Paty DW, Kappos L i sar. Correlations between changes in disability and T2-weighted brain MRI activity in multiple sclerosis: a follow-up study. *Neurology* 1995;45:255-260.
 19. Miller DH, Grossman RI, Reingold SC, McFarland HF. The role of magnetic resonance techniques in understanding and managing multiple sclerosis. *Brain* 1998;121:3-24. *Neurol* 1999;46:747-754.
 20. van Walderveen MA, Barkhof F, Hommes OR i sar. Correlating MRI and clinical disease activity in multiple sclerosis: relevance of hypointense lesions on short-TR/short-TE (T1-weighted) spin-echo images. *Neurology* 1995;45:1684-90.
 21. Truyen L, van Waesberghe JH, van Walderveen MA i sar. Accumulation of hypointense lesions („black holes“) on T1 spin-echo MRI correlates with disease progression in multiple sclerosis. *Neurology* 1996;47:1469-1476.
 22. Fu L, Matthews PM, De Stefano N i sar. Imaging axonal damage of normal-appearing white matter in multiple sclerosis. *Brain* 1998;121:103-113.
 23. Tortorela C, Viti B, Bozzali M i sar. A magnetization transfer histogram study of normal-appearing brain tissue in MS. *Neurology* 2000;54:186-193.

BRAIN MRI IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS WITH OLIGOCLONAL CEREBROSPINAL FLUID BANDS

Sarlota MESAROS¹, Jelena DRULOVIC¹, Zvonimir LEVIC¹, Vesna PERIC².

1. Institute of Neurology, Clinical Center of Serbia, Belgrade; 2. MRI Center, Clinical Center of Serbia, Belgrade.

Locally produced oligoclonal IgG bands (OCB) are present in the cerebrospinal fluid (CSF) of 95% patients with multiple sclerosis (MS)[2,3]. The most sensitive method for the detection of OCB is isoelectric focusing (IEF) [1]. Occasional patients with clinically definite MS lack evidence for intrathecal IgG synthesis [2,9]. This study was designed to compare brain magnetic resonance imaging (MRI) findings between CSF OCB positive and negative MS patients.

The study comprised 22 OCB negative patients with clinically definite MS and 22 OCB positive controls matched for age, disease duration, activity and course of MS. In the both groups clinical assesment was performed by using Expanded Disability Status Scale (EDSS) score. T2 weighted MRI of the brain was performed on a Siemens Magnetom (1.0 T). Lesions were counted and sized for 15 anatomically defined locations: 7 periventricular (PV) and 8 non-periventricular (NPV) regions. An arbitrary scoring system weighted for lesions size was used to estimate total and regional lesions loads: a) 1 point was given for each lesion with a diameter 1-5 mm, b) 2 points for one lesion with a diameter 6-10 mm, c) 3 points for one over 10 mm, and confluent lesions scored one extra point [16]. Atrophy were scored as follows: 0-normal size, 1-mild atrophy, 2-moderate atrophy and 3-severe atrophy.

Mean score of total brain MRI loads was lower in OCB negative than in OCB positive MS patients (44 vs. 50) but the difference was not statistically significant. Mean periventricular (32 vs. 23), non-periventricular (26 vs. 19) and infratentorial (11 vs. 9) scores were higher in OCB positive MS group in comparison with OCB negative patients, but non-significant (figure 1). There was no correlation between EDSS score and total MRI lesions load in OCB negative MS patients, while in OCB positive group we detected significant correlation between EDSS score and total MRI lesions load ($p=0.026$) (figure 2).

The results of this study demonstrate that by using conventional

brain MRI the extent and severity of the pathological process seems to be similar in OCB negative and OCB positive MS patients. On the other hand, we found statistically significant correlation between brain MRI total lesion load and EDSS in the OCB positive MS patients, while this correlation was not detected in OCB negative MS patients.

Differences in brain MRI findings between OCB positive and OCB negative MS patients have been already analyzed [9,12]. In the first, Zeman et al. reported that OCB negative MS patients have lower total MRI brain lesion loads in comparison to OCB positive group, but the differences was not statistically significant [9]. In accordance with these findings, Fukazawa et al. also failed to show differences in the distribution, extent, shape and number of brain MRI lesions between OCB positive and negative MS patients. [12]. On the other hand, it has been demonstrated that the rate of intrathecal IgG synthesis apparently correlates with plaque volume in the brain, as demonstrated on MRI, in MS patients [17]. However, our results along with those from two above-mentioned previous studies do not support this notion.

In conclusion, trend towards lesser MRI lesion load and lack of its correlation with EDSS in OCB negative MS patients, warrants further investigations with new MRI techniques (magnetic resonance spectroscopy and magnetisation transfer), including the thorough exploration of normal-appearing white matter, in OCB negative MS patients.

Key words: multiple sclerosis, oligoclonal bands, magnetic resonance imaging

Dr Sarlota Mesaroš
Institute of neurology, KCS
Dr Subotica 6
11000 Beograd
e-mail: sarlota@Eunet.yu

ЛЕЧЕЊЕ ЕЗОТРОПИЈЕ СА ВИСОКИМ АС/А ОДНОСОМ

Душица РИСОВИЋ

Очна клиника КБЦ "Звездара", Београд, Југославија

КРАТАК САДРЖАЈ: Лечили смо 55-оро деце са високим АС/А близину односом (одређеним методом хетерофорије) преписивањем прогресивних наочара. Сви су носили пуну хиперметропну корекцију на даљину, а на појачану за +1,0 до +3,5Dsph и то најмању вредност која је максимално смањивала девијацију при фиксирању на близину. Прво мерење обавили смо након 3 месеца, а затим сваких шест месеци. Добру контролу девијације при фиксирању и на даљину и на близину имало је 45-оро деце (81,81%), док је 10-оро деце (18,19%) имало погоршање девијације, те су оперисани. Време посматрања и ношења прогресивне корекције износи од 26 месеци до 7 година (средња вредност 63,2 месеци). У наших пацијената езотропија је настала у времену од 7 до 82 месеца (средња вредност је 28,7 месеци). Најчешћа адиција за гледање на близину у наших пацијената износи +3,0Dsph код 39-оро деце (70,8%), а средња вредност адиције за целу групу испитаника је +2,96 Dsph.

Побољшање АС/А односа је прогресивно и потребно је 18 до 24 месеци ношења прогресивних наочара. Ова терапија у сигнификантном броју деце доводи до поступне нормализације повишеног АС/А односа.

Кључне речи: акомодација, АС/А однос, прогресивне наочари, езотропија

УВОД

Акомодативна вергенција је благо померање хоризонталног положаја видних оса. Ову синкинезу између акомодације и конвергенције је први описао немачки физиолог Mueller 1826.г (1). Теоретски и клинички значај акомодативне конвергенције и њеном односу према акомодацији дао је Maddox 1886. (1). Овај однос је одређен и може се приказати континуираном скалом. Када су очи паралелне акомодација је равна нули. Када се посматра неки предмет на растојању од неколико центиметара од очију, акомодација може бити 10 диоптрија и више код младих, а конвергенција је 60 диоптрија и више (2). Однос акомодативне конвергенције и акомодације [АС/А] нормално износи 3-5 призма диоптрија [PD] + са високим АС/А односом лечена су ношењем бифокалних наочара, када су у 50% испитаника након терапије од 1,5 до 3 године преведена у неакомодативну езотропију која је захтевала хируршку интервенцију (4).

Сматрамо да има више узрока који доводе до ових резултата као: погрешно фитована стакла те деца не користе правилно корекцију на близину, као и лоша контрола акомодативног стимулуса у међупростору фиксације између даљине и близине.

ЦИЉ РАДА

Предузели смо проспективну студију езотропне деце са високим АС/А односом и предузели лечење прогресивним наочарима. Студија је трајала од 1996. до 2001. године.

МЕТОДИ РАДА

У нашу студију смо укључили 58-оро деце са акомодативном езотропијом и високим АС/А односом.

Рај је прихваћен за штампу 24.9.2002.

Троје деце се није навикло на ношење прогресивних наочара па су искључени из даљег испитивања. Девијацију смо мерили посматрањем фиксационог предмета на растојању од 6m и 30cm. Након урађене ретиноскопије (5) (7 дана капали смо 0,5% раствор атропин сулфата два пута дневно) одређивали смо пуну хиперметропну корекцију за гледање на даљину.

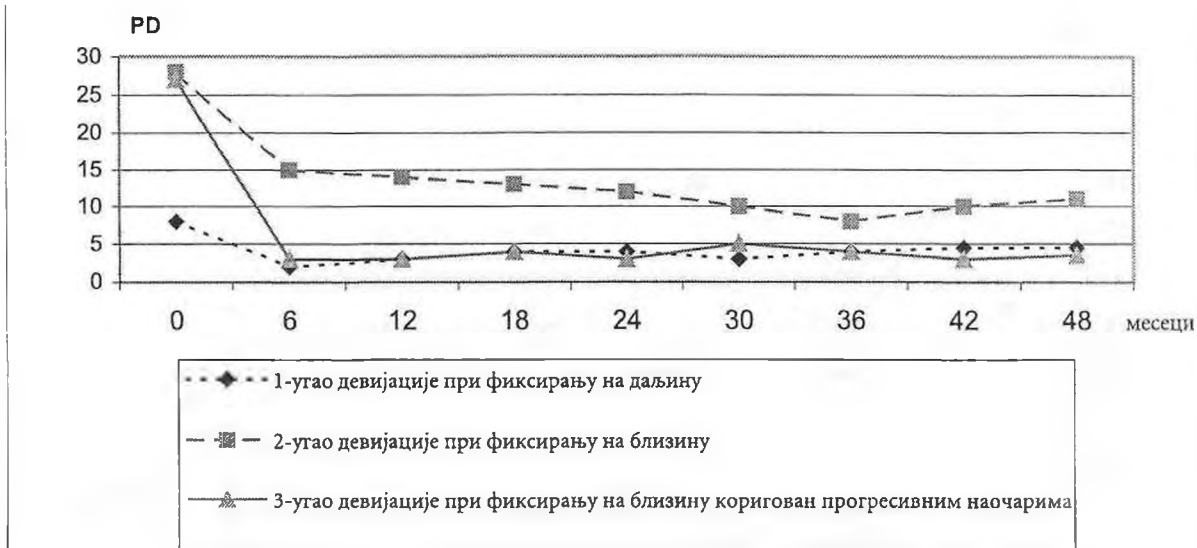
Разлика објективне девијације при фиксирању на даљину и на близину класификована је: под 0. ако износи од 0. до 9PD, 1. ако износи од 10PD до 19PD, под 2. за вредности од 20PD до 29PD и под 3. за вредности веће од 30PD. Мерење угла девијације на близину понављали смо адицијом од +1,0Dsph до +3,5Dsph. Одредили би минималну адицију конвексне сфере која максимално смањује угао разрокости. Све прописане наочари израђивао је исти оптичар.

Езотропија је настала у времену од 7 до 82 месеца (средња вредност је 28,7 месеци) док је узраст деце која су лечена прогресивним наочарима од 21 месеца до 11 година (средња вредност је 71,4 месеци) што значи да је прошло 42,7 месеци од настанка разрокости до почетка третмана. Многа деца су и раније лечена па је њих 52 и раније носило наочаре, 21 је имало оклузиону терапију против слабости, а 17-оро је раније оперисано због неакомодативних оклудаторних поремећаја.

Сви испитаници имали су прву контролу након три месеца, а сваку следећу после 6 месеци. Тада смо девијацију на даљину одређивали кроз горњи сегмент наочара, а на близину мерењем кроз део стакла где је максимум додате диоптрије.

РЕЗУЛТАТИ

Средња вредност девијације при гледању на даљину била је 7,9PD езотропије, са екстремима од +6PD на



Графикон 1. Добро контроло девијације n=45
Figure 1. Proper deviation control

до +35PD, док је средња вредност девијације при гледању на близину +27,4PD у распону од +14 до +60PD, док је средња вредност између обе величине 17,7PD (градус 1).

Двадесет осморо испитаника (50,91%) имало је висок AC/A однос градус 1, осамнаесторо (32,73%) је имало градус 2, а преосталих деветоро градус 3.

Додатак при гледању на близину од +2,00Dsph имало је 4-оро деце (7,35%), адисију од +2,50Dsph такође њих четворо (7,35%), +3,00Dsph 39-оро испитаника (70,8%), а +3,50Dsph њих 8-оро (14,5%).

У току 48 месеци посматрања 45-оро деце (81,81%) је имало добру контролу девијације при фиксирању како на даљину тако и на близину, док је 10-оро деце (18,19%) имало погоршање девијације те су оперисани.

Прогресивно побољшање AC/A односа у групи која је имала контролу девијације (45-оро деце) приметил се већ после 18 до 24 месеци перманентног ношења ових наочара. Наиме разлика у величини угла при гледању на даљину и близину била је мања од 10PD. Петоро од ове деце могло је да смањи вредност додатне корекције за гледање на близину. Двадесет троје деце (51,11%) је напустило ношење прогресивних наочара након побољшања AC/A односа. То се десило након 29,8 месеци перманентне терапије мултифокалним наочарима (у границама од 12 до 48 месеци). Узраст пацијената био је 7 година 4 месеца (од 3 године 8 месеци до 8 година 11 месеци). Једном детету смо након 2 године ношења ове терапије скинули додатак на близину, да би се девијација након 23 месеца погоршала па је поново почео да носи прогресивне наочаре. Преосталих двадесет троје (48,89%) и даље носи прогресивне наочаре да би имало бољу контролу девијације на близину.

Другу групу испитаника чини 10-оро деце која немају контролу своје девијације након терапије мултифокалним наочарима. Почетна девијација на да-

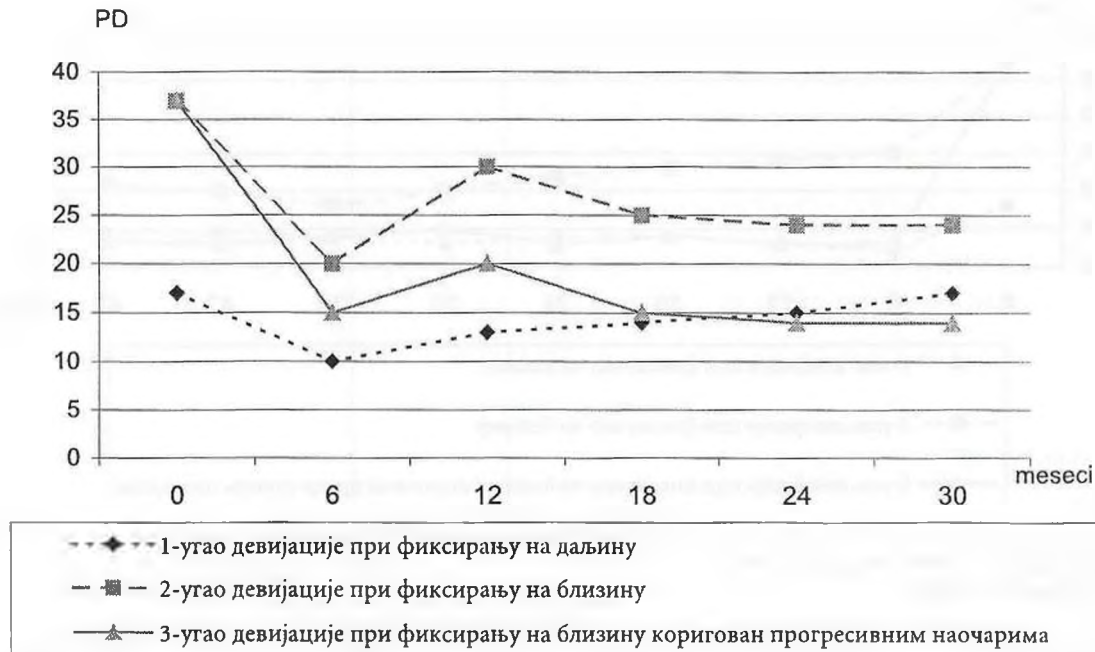
љину је 17,1PD езотропије (од +12PD до +38PD), а на близину 37,2PD (од +20PD до +65PD), док је средња вредност 23,2PD (градус 2).

Лоша контрола девијације одговара стадијуму поремећаја AC/A односа. Троје деце имало је девијацију која припада градусу 1, четворо градусу 2 и последњих троје градусу 3. Петоро је оперисано након 22 месеца од почетка терапије а преосталих петоро након 35,8 месеци (у границама од 28 до 48 месеци). Троје од њих након операције престало је да носи мултифокалне наочаре, док су осталих седморо наставили и након операције са истом терапијом.

ДИСКУСИЈА

Наше резултате смо поредили са резултатима након терапије бифокалним наочарима. Ludwig, Parks и сар. 1988. (4) оперисали су 40% деце након поменутих терапија, Raab (6) 21%, а Baker и Parks (7) чак 50% испитаника. У нашој серији 18,19% деце имало је лошу контролу своје девијације па су они такође оперисани.

У Ludwig-овој серији (4) разлика између величине девијације на даљину и на близину била је само 9,6PD у групи са добром контролом, а 18,6PD у групи са лошом контролом. То значи да постоји корелација између величине разлике угла и резултата терапије прогресивним наочарима. У нашој серији обе групе, и она са добром и она са лошом контролом, показују велику разлику у величини девијације при гледању на даљину и на близину. У првој групи износи 17,7PD а у другој 23,2PD. Лоша контрола поменутих девијација у корелацији је са величином угла, па је најтеже постићи добру контролу или смањење девијације при гледању на близину у деце код које је разлика у величини ових угла највећа. Наши резултати лечења прогресивним наочарима су бољи него Ludwig-ови резултати (4). Он је спроводио терапију ношењем бифокалних наочара. Smith (8) својим резултатима



Графикон 2. Лоша контрола девијације $n=10$
Figure 2. Bad deviation control

лечења деце, са високим AC/A односом, терапијом мултифокалним и бифокалним наочарима показује да нема разлике у добијеним функционалним резултатима ако се терапија спроводи бифокалним наочарима или прогресивном корекцијом.

Анализом наших резултата групе испитаника која нема добру контролу своје девијације након ношења прогресивне корекције видимо да је угао девијације на близину смањен на +15PD након 6 месеци, на +14PD након 12 месеци, на +13PD након 18 месеци, па износи +12PD после 24 месеца, те +10PD после 30 и +8PD неутралисала после 36 месеци ношења прогресивних наочара. Зато сматрамо да је контрола акомодације при различитим удаљеностима места фиксације експрес конвергенције у езотропне деце, а донекле и нормализовала AC/A однос у млађе деце (најмлађе дете имало је 3 године и 8 месеци а најстарије 8 година и 11 месеци). Сматрамо да бифокалне наочаре не могу омогућити добру контролу акомодације на различитим удаљеностима места фиксације.

За групу деце која нема добру контролу своје девијације (њих 10-оро) немамо поуздано објашњење. Анализирали смо разлике између ове две групе у величини хиперметропије, тражили смо додатни моторни поремећај, присуство амблиопије, доба настанка девијације, трајање наше терапије прогресивним наочарима и време које је потребно да би се постигла добра контрола девијације. Ни један од ових фактора није показао сигнификантну разлику поређењем резултата обе групе.

ЗАКЉУЧЦИ

Лечење акомодативне езотропије са високим AC/A односом ношењем мултифокалних наочара је добар

избор који има предности у односу на лечење истог поремећаја бифокалним наочарима. Боља контрола акомодације на различитим (свим) местима предмета фиксације у сигнификантном броју испитаника може довести и до прогресивне нормализације високог AC/A односа. Предлажемо даља истраживања која би објаснила узроке и порекло компликација које се срећу у току терапије.

ЛИТЕРАТУРА

1. Schor C.M., Ciuffreda K.J.: Interactions Between Accommodation and Vergence. In: Vergence eye movements: Basic & Clinical Aspects. Butterworths, Boston, 1983; 99-163.
2. Helveston E.M.: Accommodative Esotropia. In: Pediatric Ophthalmology and Strabismus, Raven Press, New York, 1986; 111-118.
3. Mein J., Harcourt B.: Measurement of the AC/A ratio. In: Diagnosis and Management of Ocular Motility Disorders, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1986; 99-102.
4. Ludwig I.H., Parks M. M., Getson P. R., Kammerman L. A.: Rate of deterioration in accommodative esotropia correlated to the AC/A relationship. J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus, 1988; 25: 8-12.
5. Risović D.: Refrakcija kod dece. In: Infantilna ezotropija i vertikalne devijacije, Zadužbina Andrejević, Beograd, 1999; 35-38.
6. Raab E. L.: Etiologic factors in accommodative esodeviations. Trans. Am. Ophthalmol. Soc, 1982; 80: 657-694.
7. Baker J. D., Parks M. M.: Early-onset accommodative esotropia. Am. J. Ophthalmol. 1980; 90: 11-18.
8. Smith J. B.: Progressive-addition lenses in the treatment of accommodative esotropia. Am. J. Ophthalmol. 1985; 99: 56-62.

ESOTROPIA AND HIGH AC/A RATIO; THERAPY

Dusica RISOVIĆ

Eye Hospital, KBC "Zvezdara" Belgrade

Summary: We have treated 55 children with accommodative esotropia and high AC/A ratio with progressive addition lenses, measured by heterophoria method.

All of them wear full hyperopic refraction for distance and addition of +1,00 to 3,5 spheres for near vision. The minimal add that allowed the maximal reduction in the near deviation was prescribed appointed to follow-up control three months after the use of the new lenses, and thereafter every six months.

A progressive reduction of the abnormally high AC/A ratio (difference between distance and near deviation measurements) showed 45 children (81,81%) but ten of them (18,19%) deteriorated into non- accommodative esotropia requiring surgical treatment. The age of initial use of progressive-addition lenses ranged from 26 months to 7 years (average: 63,2 months). The age of onset of the esotropia ranged

from 7 months to 82 months (average: 28,7 months).

The initial add was of +3,00 diopters in 39 children (70,8%). The mean add prescription for whole study group was 2,96 diopters.

A progressive improvement of the AC/A ratio achieving normal after a mean of 18 to 24 months in a significant number of cases.

Key words: accommodation, AC/A ratio, progressive lenses, esotropia

Dr Dusica Risovic

Eye department

Clinical and Hospital Center „Zvezdara“

D. Tucovica Str.

11000 Belgrade

СУБЈЕКТИВНА АКУСТИЧКА АНАЛИЗА ТУМОРСКЕ ДИСФОНИЈЕ ПРИМЕНОМ "RBH" СКАЛЕ

Слободан МИТРОВИЋ

Фонијатријски одсек, Клиника за болести уха грла и носа, Клиничког центра Нови Сад

КРАТАК САДРЖАЈ: Психоакустичка или субјективна акустичка анализа гласа, у свакодневном раду фонијатра, има за циљ да опише субјективни доживљај заснован на физичким параметрима насталим у процесу фонације. Овај рад је био клиничка проспективна студија а узорак је чинило 80 особа оба пола, 40 особа са бенигним и псудотуморима гласница и 40 особа са малигним туморима гласница. Код свих болесника је начињен клинички оториноларинголошки и фонијатријски преглед. Потом је вршена процена квалитета гласа у RBH скали. Субјективном акустичком анализом храпавост је у I групи постојала код 87,50% болесника а најчешће заступљена вредност је била Мод=3 (јака храпавост), код 62,50% болесника. Промуклост је имало 90 % болесника, са најчешћом вредношћу Мод=2 (умерена промуклост) код 55% болесника. У другој групи, храпавост у гласу је имало 70% болесника, најчешће јаку (Мод=3) 30% болесника. Промуклост је имало 95% болесника, а њих 45% умерену (Мод=2) и 35% јаку промуклост. Т тест је показао да између јачине храпавости одређене субјективном акустичком анализом код I и II групе, постоји статистички значајна разлика, где је $p < 0,01$, а такође између јачине промуклости, код I и II групе, разлика је статистички сигнификантна, са нивоом $p < 0,01$. Сви израштаји на гласницама без обзира на њихову природу мењају карактеристике гласа, пре свега његову чистоту. Субјективном акустичком анализом односно перцепцијом психофизиолошких особина гласа пацијената са туморима гласница, људско уво може да региструје патолошке феномене у гласу али не може да одреди карактер израштаја на гласницама - RBH скала је једноставна и лако примењива у свакодневном раду фонијатра.

Кључне речи: субјективна акустичка анализа, дисфонија, тумор, гласнице

УВОД

*„И чух глас са неба као глас вода многих као глас грома јаког и глас који чух бјеше као гласње гласара у гусле своје „
(Откр. Јов. 14:2)*

Психоакустичка, односно субјективна акустичка анализа гласа се заснива на процени акустичких манифестација гласа на основу слушне перцепције, па се осим физиолошких појава у гласу могу чути и патофизиолошке појаве (1). Субјективна акустичка метода може дати валидне податке који су вредна допуна уз објективну анализу, као и друге методе испитивања и представља рутинску и суверену методу прегледа, јер „увежбано уво“, перципира већи број карактеристика гласа са великом поузданошћу (2).

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се субјективном акустичком анализом патолошких феномена у гласу, пружи могућност за разликовање малигних, бенигних и псудотумора гласница.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД

Рад је био клиничка проспективна студија. Посматрани узорак је чинило 80 особа оба пола подељених у две групе. Прву групу је чинило 40 особа са бенигним и

псудотуморима гласница а другу групу 40 особа са малигним туморима гласница. Код свих болесника је начињен клинички оториноларинголошки и фонијатријски преглед. Субјективна акустичка анализа гласа је вршена тако што је болесник у комфорној зони изговарао бројеве од 1 до 10.

Потом је вршена процена квалитета гласа у RBH скали. Појаве у гласу су означавање према енглеским називима R- roughness- (храпавост), B- breathiness- (пнеумофоничност), H- hoarseness- (промуклост). Процена вредности је вршена за сваки акустички параметар следећим вредностима: 0= не постоји, 1= лака или малог степена, 2= умерена или средњег степена, 3= јака или високог степена. У случају постојања шепата, болесник је оцењиван као афоничан.

Након директне ларингомикроскопије којој су сви болесници били подвргнути у општој анестезији, ткиво израштаја на гласницама послато је на патохистолошки преглед.

Статистичка обрада података је обухватила: минималну и максималну вредност, средњу вредност, Мод, т тест.

РЕЗУЛТАТИ

У I групи је било 22 мушкараца и 18 жена, узраста од 25 до 65 година, са средњом вредношћу година $x = 47,52$). У II групи је било 40 мушкараца, узраста 39 до 65 годи-

на, са средњом вредношћу $8=55,3$ године, а жена није било.

У I групи на десној гласници било је 11 (27,50%) болесника без израштаја, 1 (2,50%) болесник са цистом гласнице, 11 (27,50%) болесника са полипом гласнице, и 17 (42,50%) болесника са Рајнкеовим едемима.

На левој гласници било је 8 (20%) болесника без израштаја, 1 (2,50%) болесник са папиломом, 1 (2,50%) болесник са контактним грануломом, 2 (5%) болесника са пахидермијом гласнице, 3 (7,50%) болесника са нодусом, 9 (22,50%) болесника са полипом и 16 (40%) болесника са Рајнкеовим едемима.

У II групи, на десној гласници израштаје није имало 10 (25%) болесника, 2 (5%) болесника су имала верукозни карцином, а 28 (70%) је имало планоцелуларни карцином. На левој гласници, израштаје није имало 24 (60%) болесника, 2 (5%) су имала карцином „in situ“, а 14 (35%) планоцелуларни карцином.

Субјективном акустичком анализом (САА), осим основних психоакустичких доживљаја, висине и јачине гласа, посебно је посвећена пажња патолошким феноменима у гласу. Храпавост је у I групи постојала код 35 (87,50%) болесника а најчешће заступљена вредност је била $Mod=3$ (јака храпавост), код 25 (62,50%) болесника. Без храпавости је било 5 (12,50%) болесника, лаку храпавост је имало 4 (10%), а умерену 6 (15%) болесника.

Пнеумофоничност је постојала код 6 (15%) болесника а код свих шест је била лака пнеумофоничност.

Промуклост је имало 36 (90 %) болесника, са најчешћом вредношћу $Mod=2$ (умерена промуклост) код 22 (55%) болесника. Лака промуклост је постојала код 9 (22,50 %) болесника а јака код 4 (10 %) болесника. Код једног болесника (2,50%) је постојала афонија.

У другој групи, храпавост у гласу је имало 28 (70%) болесника, најчешће јаку ($Mod=3$) 12 (30%) болесника. Без храпавости је било 12 (30%) болесника, лаку храпавост је имало 10 (25%) а умерену 5 (12,50%) болесника. Пнеумофоничност је имало 2 (5%) болесника и код оба је она оцењена као лака. Промуклост је имало 38 (95%) болесника, а њих 18 (45%) умерену ($Mod=2$) и 14 (35%) јаку промуклост. Лаку промуклост је имало 6 (15%) болесника. Два (5%) болесника су оцењена као афонична.

T шесћ је показао да између јачине храпавости одређене субјективном акустичком анализом код I и II групе, постоји статистички значајна разлика, где је $p<0,01$, а такође између јачине промуклости, код I и II групе, разлика је статистички сигнификантна, са нивоом $p<0,01$.

ДИСКУСИЈА

Нормалан глас поседује сва физиолошка својства гласа, односно има потребне физичке и музичке квалитете.

Према Мајдевицу (3,4,5) уредну фонацију карактеришу два основна квалитета: чистота и одговарајућа висина. Чист глас је знак да су вибрације гласница уредне и да се ствара чист основни тон. Висина гласа је условљена деловањем више фактора у првом реду бројем

вибрација, односно бројем звучних таласа ваздуха у секунди (6). У регулацији висине гласа учествују, тензија и дужина гласнице, субглотички притисак, амплитуда вибрације и активност тиреоаритеноидног мишића (7).

Према Цвејићу и Косановићу (8,9,10) глас карактеришу следећи основни квалитети: висина, јачина и боја. Јачина је карактеристика која зависи од величине амплитуда, односно што је амплитуда већа, глас је већег интензитета. У регулацији интензитета учествује и субглотички притисак, основни тон и брзина затварања глотичког протока.

Боја или тембр је конгломерат сложених тонова, који се састоји од основног тона који одређује висину и виших хармонских тонова (аликвоти, обертонови), чији збир одређује боју гласа (6).

Поремећај фонације се назива дисфонија и настаје искључиво на нивоу глотиса (4,5).

Она се може манифестовати у више акустичких форми али је промуклост, најчешћи и најпознатији симптом дисфоније (3). Према истраживањима која је спровео Isshiki (11), турбулентно кретање ваздуха, кроз глотис продукује шум, који је назван „аеродинамски“ или „турбулентни“ шум. Услови за генерисање овог шума су осим тешкоћа у вибрацији гласница (мала амплитуда) још и непотпуно затварање глотиса и прекомерни ваздушни проток. Акустичка анализа промуклости, посебно пнеумофоничног (дахтавог) гласа, показује високофреквентне шумне компоненте, чији је извор у глотису.

Према мишљењу Mullera (12), акустички феномени у гласу узроковани су: храпавост-апериодичитетом вибрације гласница, промуклост-турбулентцијом ваздуха у нивоу глотиса, а пнеумофоничност (дахтавост)-недовољном оклузијом глотиса.

Осим постојања патолошких феномена у гласу, све основне карактеристике гласа-висина, јачина и боја, могу бити измењене (13).

Класификација дисфонија према примарном етиолошком фактору коју су дали Мајдевац и сарадници (4,5) од укупно осам група, сврстава дисфонију код израштаја на гласницама у засебну VIII групу.

Isshiki (14) а касније и Takeuchi и Koike у сарадњи са њим, дали су неколико скала за психоакустичку евалуацију гласа. Међу њима најпознатија је GRBAS и RBAL, које међутим нису у потпуности могле да обухвате све патолошке варијације гласа, или су биле компликоване за клиничку примену. Зато је у раду коришћена RBH скала, која обухвата три најчешћа психоакустичка параметра патолошког гласа-храпавост, пнеумофоничност (дахтавост) и промуклост, највише због њене једноставности у примени (1,12,13).

ЗАКЉУЧАК

Сви израштаји на гласницама без обзира на њихову природу мењају карактеристике гласа, пре свега његову чистоту. Субјективном акустичком анализом односно перцепцијом психофизиолошких особина гласа, људско уво може да региструје патолошке феномене у гласу али не може да одреди карактер израштаја на

гласницама. RBH скала је једноставна и лако примењива у свакодневном раду фонијатра.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mitrović MS. Karakteristike glasa kod izražaja na glasnicama. Magistrska teza. Novi Sad: Medicinski fakultet, 2001.
2. Milutinović Z. Klinički atlas poremećaja glasa. 1st ed. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, 1997:195.
3. Majdevac Ž. Ljudski glas pod uticajem profesijske opterećenosti govorom. Doktorska disertacija. Novi Sad: Univerzitet u Novom Sadu, 1976.
4. Majdevac Ž, Mitrović S, Jović R. Klasifikacija disfonija prema primarnom etiološkom faktoru -I deo. Med Pregl 2001.LIV(1-2):39-44.
5. Majdevac Ž, Mitrović S, Jović R. Klasifikacija disfonija prema primarnom etiološkom faktoru -II deo. Med Pregl 2001.LIV(3-4):135-9.
6. Bajić M. Fiziologija nervnog sistema. 1st ed. Novi Sad: Medicinski fakultet, 1986:420.
7. Kitzing P, Carlborg B, Lofquist A. Aerodynamic and glottographic studies of the laryngeal vibratory cycle. Folia phoniat 1982; 34:216-24.
8. Cvejić D, Kosanović M. Fonijatrija I deo, Glas. 1st ed. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, 1982:247.
9. Kosanović M. Značaj fonacijskih automatizama u formiranju glasa, u nastajanju oštećenja i lečenju poremećaja glasa. Doktorska disertacija. Beograd: Univerzitet u Beogradu, 1978.
10. Cvejić B, Cvejić D. Umetnost pevanja/Art of singing. 1st ed. Beograd: Privatno izdanje/Private venture, 1994:350.
11. Isshiki N, Kitajima K, Hisayoshi K, Harita Y. Turbulent noise in dysphonia. Folia phoniat 1978;30:214-24.
12. Muller-R. Hoarseness. Ther-Umsch 1995; 52 (11): 759-62.
13. Mitrović MS. Disfonija kod tumora glasnica. 1st ed. Novi Sad: KZ Ljubitelji knjige, 2002: 88.
14. Hirano M. Clinical examination of voice. 1st ed. Wien/New York: Springer-Verlag, 1981:100.

SUBJECTIVE ACOUSTIC ANALYSIS OF TUMOR'S DYSPHONIA USING "RBH" SCALE

Slobodan MITROVIC

Fonijatrijski odsek, Klinika za bolesti uha grla i nosa, Kliničkog centra Novi Sad

The goal of psycho acoustic or subjective voice analysis, in a phoniatry's everyday work, is to describe a subjective experience based on the physical parameters created in the process of phonation. The work was a clinical prospective study and the sample consisted of 80 people of both sexes, 40 people with benign and pseudo tumors of vocal cords and 40 people with malignant tumors of vocal cords. All the patients were otorinolaringologically and phoniatrically examined. The subjective acoustic analysis was done with the patients pronouncing numbers from 1 to 10 in the comfortable zone. Afterwards, the quality of the voices was estimated in RBH scale. The subjective acoustic analysis found roughness in the voices of 87,50% patients in the first group and the most frequent value was Mod=3 (intense roughness), 62,50% patients. Hoarseness was present in 90,00% cases, with largest value Mod=2 (moderate hoarseness), 55,00% patients. In the second group, roughness existed in the voices of 70,00% patients, most often intense one (Mod=3), 30,00% patients. Hoarseness existed in 95,00% cases, 45,00% with moderate (Mod=2) and 35,00% with intense one. T test showed that there is a statistically significant

difference between the strength of the roughness determined by the subjective acoustic analysis in the first and the second group, with $p < 0,01$. The difference between the strength of the hoarseness in the first and the second group is also statistically significant, with $p < 0,01$. All the growths on vocal cords irrespective of their nature change the characteristics of the voice, most of all its clearness. In cases of vocal cords tumors, by the subjective acoustic analysis, ie the perception of the psycho physiological characteristics of voice, a human ear can register pathological phenomena of the voice but cannot determine the character of the growth on the vocal cords.

Key words: subjective acoustic analysis, dysphonia, tumor, vocal cords

Dr Slobodan M. Mitrović
Klinika za bolesti uha, grla i nosa
Hajduk Veljkova 1-3
21000 Novi Sad
E-mail: mitroslo@eunet.yu

ЕНДОСКОПИЈА У ДИЈАГНОСТИЦИ И ЛЕЧЕЊУ ИНОПЕРАБИЛНОГ КАРЦИНОМА ЈЕДЊАКА НАКОН РАДИОТЕРАПИЈЕ И КОМБИНОВАНЕ РАДИОХЕМИОТЕРАПИЈЕ

Јеремија ЈОСИФОВСКИ, Љиљана РАДОШЕВИЋ-ЈЕЛИЋ

Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Лечење иноперабилног (локално узнапредовалог) карцинома једњака је и данас предмет бројних клиничких истраживања за успешно лечење. Потребна је комбинација више онколошких модалитета, најчешће радиотерапије и хемиотерапије. Ова комбинација, примењена као неоађувантна или конкомитантна, довела је до побољшања резултата лечења. Локална контрола је велики проблем и данас, јер већина болесника умире од локалног "неуспеха" лечења. Због тога је велика важност процена локалне контроле, тј. процена одговора тумора на спроведено лечење. Из тих разлога, у Институту за онкологију и радиологију Србије спроведена је студија на 52 болесника са локално узнапредовалим тумором једњака лечених, у првој групи од 25 болесника, само радиотерапијом, а у другој групи од 27 болесника, комбинованом радио-хемиотерапијом.

Претерапијска евалуација, процена степена стенозе једњака, као и регресија тумора на спроведено лечење учињена је код свих болесника два методама: радиографијом и ендоскопијом. Није било статистички значајне разлике међу испитиваним методама ($p > 0.05$). Ипак, радиографијом је верификован нешто већи број комплетних регресија тумора (6 у првој групи и 5 у другој групи болесника) у односу на ендоскопски налаз (3 у првој групи и 2 у другој групи болесника), при чему је хистолошким провером искључено присуство тумора. Исто тако, методом радиографије забележен је већи број парцијалних ремисија тумора у односу на ендоскопску методу (10 према 4 у првој и 6 према 3 парцијалне ремисије у другој групи болесника).

Ендоскопија је валиднија метода од радиографије за праћење одговора тумора једњака на примењену терапију.

Кључне речи: ендоскопија, неоплазма једњака, туморски одговор

УВОД

Комбиновање радиотерапије (RT) са хемиотерапијом (HT) је у употреби већ 20 година. Ова комбинација локалне и системске терапије треба својим симултаним дејством да делује на локорегионалну и на системску болест. Хемиотерапијски агенси као што су цисплатин, 5-флуороурацил (5-FU) и митомицин, имају потенцирајуће дејство на радиотерапију, тако да њихова истовремена апликација повећава радијацијом изазвано „убијање ћелија“.

Процена одговора на лечење езофагеалног карцинома комбинованим приступом - хемиорадиотерапијом - је тешка. Досадашњи резултати су често контрадикторни (1,2), те је и циљ наше ретроспективне студије био да се радиографским и ендоскопским процедурама упореде: степен стенозе, локализација тумора, процена одговора тумора на спроведену терапију.

МЕТОД РАДА

У периоду од јануара 1993. до децембра 1996. године, 52 болесника са одмаклим карциномом једњака стадијума III T3/T4 N1,2, M0, укључени су у студију. Болесници су подељени у две групе. Група од 25 болесника (20 мушког и 5 женског пола, просечне старости 59,3 год.) третирана је комбинованим приступом: радиоте-

рапијом са конкомитантном хемиотерапијом (+CT); упоредна група (n=27) болесника (22 мушког и 5 женског пола, просечне старости 61,2 год.) лечена је само радиотерапијом, на исти начин као и претходна.

Код свих болесника је потврђена патохистолошка дијагноза планоцелуларног карцинома једњака.

Зрачна терапија. Транскутана је спроведена на линеарном акцелератору са туморском дозом од (TD) 60-65 Gy, стандардним фракционирањем са техником 2, 3 и 1и 4 поља. Ширина зрачног поља била је 10 cm, а горње и доње ивице биле су 3 cm од проксималног и дисталног краја тумора. Брахиотерапија је спроведена на микроселектрону са TD 20 Gy у 1.4 фракције рачунатог на 0.7-1 cm од извора зрачења.

Хемиотерапија. Хемиотерапија је примењивана у комбинацији 5 FU у дози 350-400 mg/m² до максималне дозе 1000 mg/m² и CDDP 30 mg/m² првог, другог и трећег дана. Први циклус је отпочет заједно са почетком, а други и трећи на 21. дан, такође уз зрачење.

Ендоскопија. Езофагогастродуоденоскопија је рађена езофагогастродуоденоскопом типа olympus QFQ 30. Параметри комплетне ремисије били су изостанак макроскопски видљивог тумора и несметан пролаз барн јума целом дужином једњака. Макроскопски видљив тумор, који је за више од 50 посто био мањи од прет-

	Врста терапије Therapy	
	PT	PT + XT
Број болесника No of patients	27	25
Локализација тумора радиографски The tumor localisation (radiography)		
Доњи торакални сегмент Lower thoracic segment	3	5
Средњи торакални сегмент Medial thoracic segment	13	13
Горњи торакални сегмент Upper thoracic segment	9	3
Цервикални сегмент Cervical segment	2	4
Просечна удаљеност од индусива ендоскопска (cm) Mean distance (cm) from incisivum (endoscopy)	22,7 (16-35)	25,2 (17-40)
Просечна ширина лумена радиографски (mm) Mean width (mm) (radiography)	5,8 (3-10)	6,55 (3-10)
Просечна ширина лумена ендоскопски (mm) Mean width (mm) (endoscopy)	5,1 (2-12)	4,6 (2-12)
Хистолошки налаз Histopathology		
Carcinoma planocellulare		
Тип тумора радиографски Gross pathology (radiography)		
Улцерозни Ulcer form	7	7
Инфилтративни Infiltrating	20	15
Веgetативни Medullary	0	3
Тип тумора ендоскопски Type of tumor (endoscopy)		
Улцерозни Ulcer form	5	7
Инфилтративни Infiltrating	22	18
Комплетна ремисија Complete remission		
Радиографска Radiography	6	5
Ендоскопска Endoscopy	3	2
Парцијална ремисија Partial remission		
Радиографска Radiography	10	6
Ендоскопска Endoscopy	4	3

Табела 1. Радиографске и ендоскопске карактеристике тумора
Table 1. The tumor characteristics as revealed by radiography and endoscopy

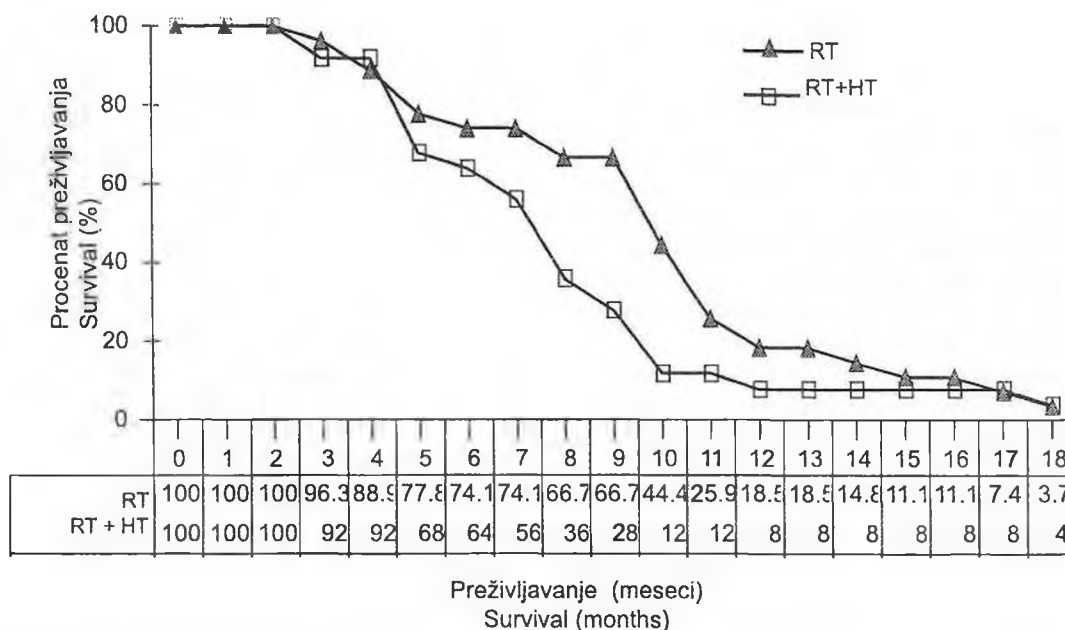
ходне величине уз делимични застој баријума, описиван је као парцијални одговор.

Ендоскопски параметри комплетне ремисије били су регресија тумора у целисти, нормалан изглед слузнице изнад и испод тумора, а ребиопсија слузнице на месту ранијег постојања тумора без присуства малигног ткива, присуство пренесених пулсација изнад и испод тумора и одсуство престенотичне дилатације.

Ендоскопски параметри парцијалне ремисије били су регресија тумора $\geq 50\%$ и ширина лумена приближна промеру ендоскопа, нормалан изглед слузнице изнад и испод тумора, одсуство престенотичне дилатације, и присуство пренесених пулсација. Ендоскопски параметри прогресије били су прогресија тумора и појава сателитских тумора у околини примарне лезије, даља стеноза лумена, некроза тумора са фистулама, престенотична дилатација и „укочен једњак“. Локализација и дужина тумора мерени су ендоскопом на основу удаљености од предњих зуба и сврстани у чети-

ри групе. Прва група означавала је удаљеност 16-20 cm од предњих зуба, друга од 20-25 cm, трећа од 25-30 и четврта од 30 cm. до оррае сerratеае цардиеае. Тумори су, на основу дужине мерене ендоскопским форцепсом, подељени у три групе: прва је означавала дужину 3-5 cm, друга од 5-10 cm, и трећа група 10 и више cm. Стеноза је, на основу дијаметра мереног ендоскопским форцепсом, подељена у три групе: прва група од 2-5 mm, друга од 5-8 mm и трећа од 8-10 mm. Анализирано је преживљавање у односу на пол, узраст, локализацију и дужину тумора и дијаметар стенозе пре и после терапије. Рачунато је преживљавање без знакова болести у средњем времену праћења од 6-18 месеци, као и преживљавање са знацима болести у времену од 6-12 месеци; укупно преживљавање односило се на временски период од 18-24 месеца.

Статистичка анализа података вршена је Студентовим t -тестом, χ^2 тестом, Фишеровим и Y тестом.



Слика 1. Преживљавање болесника лечених радиотерапијом (RT) и радиохемиотерапијом (RT+HT)
Figure 1. Survival of patients treated by radiotherapy (RT) and radiochemotherapy (RT+HT)

РЕЗУЛТАТИ

У обе групе испитаника тумор је најчешће био локализован у средњем (торакалном) сегменту једњака; разлика између радиографске и ендоскопске верификације није статистички значајна (χ^2 test=5,75; $p>0,05$).

У болесника лечених радиотерапијом радиографски је верификовано 7 тумора улцерозног, а 20 инфилтративног типа; у групи комбиновано лечених било је 8 тумора улцерозног и 15 тумора инфилтративног типа, а у 2 болесника тумор је био мешовитог изгледа. Ендоскопски, у овој групи нађено је 5 тумора улцерозног и 22 инфилтративног типа, а у комбиновано леченој групи болесника, 7 тумора улцерозног и 18 тумора инфилтративног типа.

Радиографском и ендоскопском евалуацијом степена стенозе једњака нису добијене статистички значајне разлике ($p>0,05$) између две групе болесника, али је ендоскопија ипак пружала валидније резултате. Шест болесника лечених радиотерапијом је ушло у комплетну ремисију, што је радиографски верификовано. Међутим, само код три болесника налаз је потврђен ендоскопски и патохистолошки. Пет болесника лечених комбинованом радиохемиотерапијом је имало радиографски комплетну ремисију, а ендоскопска и патохистолошка потврда добијена је само код два случаја. Парцијална ремисија процењена радиографски је добијена код 10 болесника лечених радиотерапијом, а ендоскопском проценом је код четири болесника. У групи комбиновано лечених, однос парцијалне ремисије процењен радиографски и ендоскопски био је 6:3 (Табела 1).

Просечно преживљавање болесника лечених радиотерапијом у односу на почетак терапије износило је 7.3+6.2 месеци, а болесника лечених радиохемиотерапијом 4.9+3.4 месеци, дужина преживљавања болесни-

ка третираних зрачном терапијом креће се у интервалу од 5-10 месеци, а за болеснике на радиохемиотерапији 3.5-6 месеци.

У погледу преживљавања, постоји значајна разлика у корист болесника на зрачној терапији после 7 и 8 ($p<0,001$ и $p<0,001$) месеци од почетка терапије и после 8 и 9 месеци ($p<0,05$ и $p<0,01$) од почетка дисфагије (Слика 1.).

ДИСКУСИЈА

У обе групе болесника, локализација тумора одређена радиографски је била у високој сагласности са ендоскопским налазима. Наши резултати су слични онима Chan-а (3), као и Sun de Ren-а (4), у чијој великој групи болесника ($n=678$) лечених радикалном, 514 је имало тумор у средњој трећини једњака, 115 у горњој трећини и 49 у доњој трећини торакалног једњака.

У обе групе наших болесника је доминирао инфилтративни тип тумора, по чему се наши резултати разликују од других аутора. Тако је у Hishikamae групи од 94 болесника приказано вегетантних тумора 10, вегетантно-улцерозних 32, а инфилтративних 41 (5). Исти аутор је приказао вегетантне туморе у 41/83, инфилтративне у 36/83 болесника, и површинске туморе у 6/83 болесника лечених радикалном радиотерапијом (6). У великом броју ($n=678$) болесника стадијума II и III, 89,5% болесника имало је медуларни тип тумора, 9% вегетантни тумор, а само 1,5% улцерозни и скирусни (4).

У наших болесника лечених радиотерапијом, просечна ширина лумена (степен стенозе) била је 5,8 mm, а у групи комбиновано лечених 6,5mm. Ширина лумена одређена ендоскопијом у болесника лечених радиотерапијом износи 5,1mm, а у комбиновано лечених 4,6mm. Није било значајне разлике у овим вредности-

ма, али је ендоскопија пружила валидније податке. Проходност једњака је била нешто боља у групи болесника лечених радиотерапијом. Исхрана болесника директно зависи од степена стенозе, те је овај податак могуће упоредити са литературним подацима. Тако је у болесника ($n=87$) лечених радиотерапијом чврсту храну је узимало 19, миксовану 34, а течну 19 болесника, док су парентерално храњена 4 болесника. Од болесника лечених само радиотерапијом ($n=69$), чврсту храну је узимало 23 болесника, миксовану 31, течну 15, а парентерално се хранило 3 болесника (1).

Комплетну регресију (КР) у групи лечених радиотерапијом смо нашли у 6 болесника; ово је верификовано радиографским путем, а ендоскопски потврђено у само 3 од њих. У групи која је лечена комбиновано, радиографски верификовану КР тумора забележили смо у 5 болесника, што је ендоскопски потврђено само у 2 од њих. Иако разлика није статистички значајна, изгледа да ендоскопија пружа валиднију процену. Парцијална регресија, у радиотерапијом леченој групи верификована у 10 болесника радиографијом, је ендоскопски потврђена само у 4 болесника.

Други аутори (3) су, у комбиновано леченој групи болесника, комплетан локални одговор постигли у 18 болесника (86%); у 14 болесника ово је потврђено ендоскопијом и биопсијом, у 4 болесника езофагографијом. У групи која је само зрачена, комплетан одговор је приказан у 57% болесника, у 4 ендоскопијом, а у 14 радиографијом. У другој студији (5), комплетан одговор добијен је у 22, а парцијални у 27 од 94 болесника.

У болесника ($n=34$) лечених комбинацијом термо-, хемио- и радиотерапије, радиографски процењиван укупни терапијски одговор износи 8% (7). У болесника ($n=17$) са одмаклим карциномом једњака лечених хемотерапијом добар одговор (смањење тумора за 50%), процењен езофагографијом, је постигнут у 14 болесника (8). У радиографској процени ефекта брахи-терапије у рекурентној и одмаклој фази карцинома једњака, комплетни одговор (одсуство видљиве лезије) је добијен у 8%, а парцијални одговор региструје у 67% од 24 оболела (9).

Комбинованим лечењем (RT+HT) постигнута је комплетна ремисија (радиографски и ендоскопски) са биопсијом која је указала на фиброзу без присуства малигног ткива; након хирушке интервенције, у ресектованом препарату једњака у субмукози доказано је присуство малигног ткива (10).

Нису усаглашена мишљења о томе како се процењује одговор тумора - само графијом једњака, ендоскопијом или је потребно узимати и ребиопсију ради хистопатолошке потврде. Комплетни одговор се најчешће дефинише као негативни ендоскопски преглед и/или биопсија и/или негативан налаз на езофагографији 2-3 месеца након спроведене терапије.

У нашој студији, приказали смо одговор тумора на спроведена 2 терапијска модалитета у 2 групе болесника, упоредили радиографске и ендоскопске налазе, као и дужину трајања ремисије. У доступној литератури обично нису раздвојене радиографска и ендоскопска

процена, а туморски одговор се обично приказује заправо унутар преживљавања болесника (11).

Просечно време преживљавања напних болесника лечених радиотерапијом износи 8-13, а болесника лечених хемиорадиотерапијом 7-10 месеци; ова разлика је статистички значајна. Такође, регистрована је статистичка значајност у корист болесника лечених само радиотерапијом, после 7 и 8 месеци од почетка терапије и после 8, 9 и 10 месеци од почетка дисфагије. У истих болесника, двогодишње преживљавање је постигнуто у 37% (6); међутим, други аутори нису добили значајне разлике у преживљавању 150 болесника са локално узнапредовалим карциномом једњака, лечених радиотерапијом или радиохемотерапијом (једногодишње преживљавање је било 35% за радиотерапијску групу, а 31% за групу комбиновано лечених болесника) (1) У сагласности са нашим су резултати других аутора (5).

У 17 болесника лечених радиохемотерапијом, локални одговор, процењен радиографски, постигнут је код 82% болесника, док је ендоскопија вршена само у одабраним случајевима. Медијана слободног интервала до релапса је 5 месеци (интервал 2-16). Три болесника су живела дуже, један 51 месец, други 44 месеца и трећи 37 месеци, по спроведеном лечењу (8).

У 32 болесника са локално напредовалим карциномом једњака лечених радиохемотерапијом, преживљавање је износило 23 месеца (2). Ови резултати, нешто повољнији од наших, постигнути су неоадјувантном терапијом, док су у нашој студији и апликоване конкомитантно (12). Наши резултати указују да ендоскопија, која има своје доказано место у дијагностици карцинома једњака, треба да буде и основно средство за процену одговора тумора на спроведену терапију како би се у проспективним клиничким студијама, које би довеле до побољшања савремене клиничке праксе, комплетни одговори тумора валидније одређивали, а ребиопсијом хистопатолошки потврђивали или искључивали.

ЛИТЕРАТУРА

1. Roussel A, Bleiberg H, Dalesio O. Palliative therapy of inoperable esophageal carcinoma with radiotherapy and Metotrexate: final results of a controlled clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:67-71.
2. Ajani J. Contribution of chemotherapy in the treatment of carcinoma of the esophagus. Results and commentary. *Semin Oncol* 1994;21:474-82.
3. Chan A, Wong A, Keith A. Concomitant 5-Fluoro-Uracil infusion, Mitomycin C, and radiation therapy in esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:59-64.
4. Sun De Ren. Ten year follow-up of esophageal cancer treated by radical radiation therapy: analysis of 869 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:329-34.
5. Hishikawa Y, Kurisu K, Taniguchi M. et al. High dose rate intraluminal brachytherapy for esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:1131-35.
6. Hishikawa Y, Kurisu K, Taniguchi M. et al. High dose rate intraluminal brachytherapy for esophageal cancer. Ten years experience in Hogo College of Medicine. *Radiother Oncol* 1994;21:107-14.
7. Bing-Sen Hou, Quin-Bin Xiong, Ding-Jiu Li. Thermo-chemo-radiotherapy of esophageal cancer. A preliminary report of 34 cases.

- Cancer 1989;64:1777-83.
8. Tapan K, Saikia MD, Suresh H. Intermediate dose metotrexate and cisplatin in the treatment of advanced epidermoid esophageal carcinoma. Response rate and disease free survival. Cancer 1989;63:371-73.
9. Liu Tai Fu. Oesophageal Brachytherapy: Experience in the People's Republic of China. U: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). Lippincott - Raven Publishers, Philadelphia, 1996, pp 200-6.
10. Tsuchiya Y, Onda M, Miyashita M et al. Combined modality therapy for basaloid squamous carcinoma of the esophagus. Hepato-gastroenterology 1999;46:2868-71.
11. Mileusnić D, Josifovski J, Durbaba M, Sarić M, Jelić-Radošević I.J. Combined radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in the treatment of locally advanced esophageal carcinoma. J BUON 1999;4:173-78.
12. Josifovski J. Endoskopska procena odgovora inoperabilnog karcinoma jedwaka nakon radioterapije i kombinovane radiohemioterapije. Doktorska disertacija, Medicinski fakultet, Beograd, 1997.

ENDOSCOPIC DIAGNOSIS AND ASSESSMENT OF TREATMENT OF ESOPHOGEAL CARCINOMA AFTER RADIOTHERAPY AND COMBINED RADIO-CHEMOTHERAPY

Jeremija JOSIFOVSKI, Ljiljana RADOŠEVIĆ-JELIĆ
Institute for oncology and radiology of Serbia - Belgrade

Treatment of inoperable (locally advanced) esophagus cancer, even today, has been a subject of numerous clinical researches. Combination of several clinical modalities is needed, of radiotherapy and chemotherapy the most frequently. This combination applied as neoadjuvant or concomitant brought to improvement of treatment results of these patients. Local control is still a big problem, since majority of these patients die of local treatment "failure". Because of that, estimation of the local control is very important, ie. assessment of the tumor response the treatment. For those reasons, a study has been conducted on 52 patients with locally advanced esophagus tumor, who in the first group of 25 patients, were treated only by radiotherapy, and in the second group of 27 patients, by combined radio-chemotherapy. Pretherapy evaluation, evaluation of esophagus stenosis, as well as the tumor regression to conducted treatment, were done in all patients by radiography and endoscopy and the

findings were compared: there was no statistically significant difference between investigated methods ($p > 0.05$). although bigger number of the tumor complete regressions was verified by radiography (6 in the first group and 5 in the second group of patients) in relation to endoscopic finding (3 in the first group and 2 in the second group of patients), which had no microscopical evidence of remaining disease. Partial tumor regression made greater differences between investigated methods (10:4 in the first group and 6:3 in the second group of patients).

Key words: endoscopy, oesophagus neoplasma, tumor response

Dr Jeremija Josifovski
Institut za onkologiju i radiologiju Srbije
Pasterova 14
11000 Beograd

"СКИП МЕТАСТАЗЕ" КОД КАРЦИНОМА РЕКТОСИГМЕ

Берислав ВЕКИЋ, Драган РАДОВАНОВИЋ, Мирослав ЦВЕТАНОВИЋ,
Јован ЖИВАНОВИЋ, Иван ПАВЛОВИЋ,

Хируршка клиника, К.Б.Ц. Др Драгиша Мишовић, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Циљ: овом клиничком студијом смо желели да прикажемо постојање и значај "скип" или прескачућих метастаза код дијагностикованог карцинома ректосигме.

Испитивање је обухватило 70 пацијената са дијагностификованим аденокарциномом ректосигме у временском периоду од пет година (1997-2002). Дијагноза је постављена на основу клиничког прегледа, иригографије, ректосигмоидоскопије са позитивном биопсијом.

Код шест пацијената (8,6%) нађено је постојање "скип" или прескачуће метастазе. Од шест пацијената, четири особе су биле мушког, а две женског пола, са просечном старашћу од 67 година. Укупно је изоловано 13 "скип" метастаза. Код пет пацијената по две "скип" метастазе и код једног пацијента три "скип" метастазе.

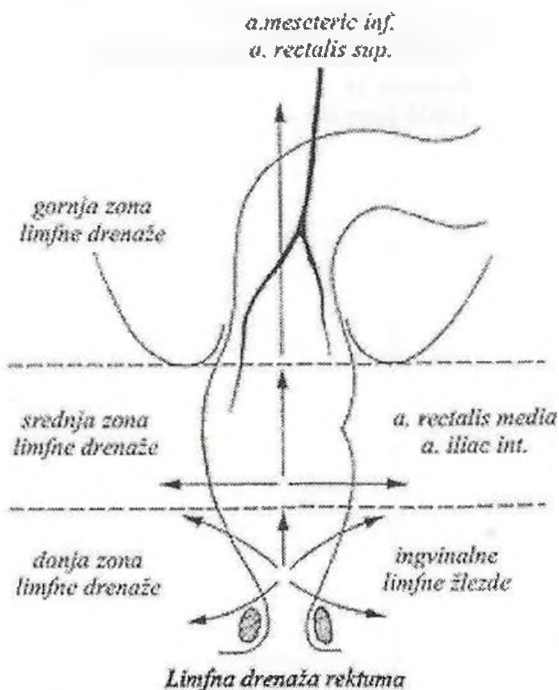
Закључујемо да испуњење захтева за радикалном лимфаденектомијом код карцинома ректосигме јесте дисекција лимфних жлезда дуж доње месентеричне артерије и њено подвезивања на исходишту, као и дисекција парааорталних и паракавалних лимфних жлезда, односно такозваних главних лимфних жлезда. Кључне речи: тумори ректосигме, аденокарцином, лимфаденектомије, скип метастазе.

УВОД:

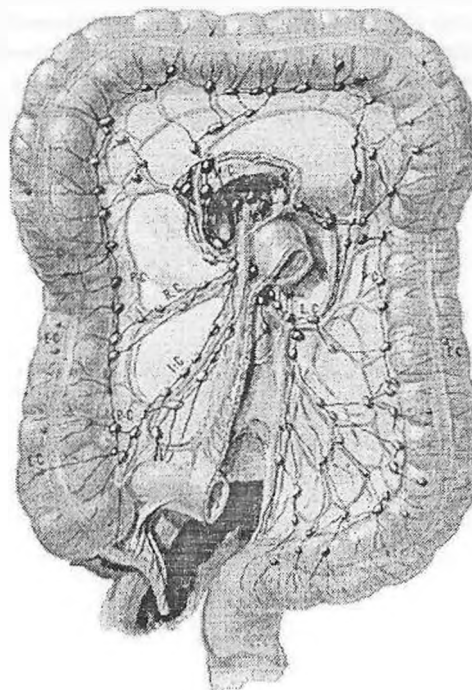
Ректосигмоидални део дебелог црева представља завршни или дистални део сигме као и проксимална трећина ректума. Васкуларизација овога дела дебелог црева потиче од сигмоидалних артерија као и терминалне гране доње мезентеричне артерије, односно горње хемороидалне артерије. [1] Лимфна дренажа ректума, односно ректосигме прати путеве његових артерија. Ус-

ходним путем према лимфним жлездама дуж доње мезентеричне артерије, отиче више од 90% његове лимфе. (2,3)

Лимфна дренажа дебелог црева се састоји из два одвојена, али међусобно повезана система: интрамуралног лимфног система и екстрамуралног лимфног система (Jemieson и Dobson 1909.g.). (4) Интрамурални лимфни систем се састоји од субмукозног и субсеро-



Слика 1 Лимфна дренажа ректума



Слика 2 Лимфна дренажа колона и ректума

техника креирања анастомозе	n	%
стаплер техника	28	40
ручна техника	42	60

Табела 1. Дистрибуција оперисаних пацијената према техници креирања анастомозе.

зног лимфног плексуса који су међусобно повезани лимфним судовима који пролазе кроз оба мишићна слоја (Cole 1913 г.).(7) Напрећком електронске микроскопије утврђено је да не постоје површини лимфни капилари од мускуларис мукозе (Fenoglio 1973 г.).(8,9) Екстрамурални лимфни систем се састоји од четири групе лимфних жлезда.

- **епиколличне лимфне жлезде**, које се налазе испод серозе на базама епиплоичних апендикса. Ове лимфне жлезде се налазе код ректума испод мишићне тунике (Геротове жлезде).
- **параколличне лимфне жлезде**, налазе се око маргиналних артерија колоне и ректума.
- **интермедијарне лимфне жлезде**, налазе се дуж побочних грана горње и доње месентеричне артерије.
- **главне лимфне жлезде**, налазе се дуж стабла доње месентеричне артерије, парааортално и паракавално.

Waldeyer је 1867.године дао опис лимфогеног метастазирања. Описао је два начина метастазирања: емболизацијом и пермеацијом. За опис „скип“ метастаза важнија је емболизација. Када метастатске ћелије уђу у лимфни суд, ношене лимфотоком дуж лимфних судова, доспевају до лимфних жлезда. Ове ћелије могу се задржати у првој лимфној жлезди и наставити са растом, али исто тако могу наставити пут даље и ношене лимфотоком могу се зауставити у удаљеним лимфним жлездама и на тај начин дати {скипТ или прескачуће метастазе.(10)

ЦИЉ РАДА

Циљ ове ретроспективне студије је да утврди учесталост као и значај постојања прескачућих метастаза ради предузимања радикалних хируршких интервенција, које подразумевају поред ресекције колоне и ректума са тумором и радикалну лимфаденектомију.

Дренажне групе				фреквенција	%
N1	N2	N3	N4		
-	-	+	-	6	8,6
-	+	-	-	28	40
-	+	+	-	20	28,6
-	+	+	+	5	7,1
+	-	-	-	0	0
+	-	+	-	0	0
+	+	-	-	1	1,4
+	+	+	-	6	8,6
+	+	+	+	4	5,7
укупно				70	100

Табела 3. Дистрибуција оперисаних пацијената према комбинацији лимфних метастаза по дренажним групама

присуство метастаза	n	%
No	39	55,7
N+	31	44,3
укупно	70	100

Табела 2. Дистрибуција оперисаних пацијената према присуству лимфних метастаза

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

На хируршкој клиници КБЦ Др Драгиша Мишовић у временском периоду од 1997 године до 2002 године, праћени су и обрађени пацијенти са дијагностификованим аденокарциномом ректосигме. Од дијагностичких процедура коришћена је пригографија у двојном контрасту као и ректосигмоидоскопија са биопсијом. Сваки пацијент који је био обухваћен овом студијом морао је имати детаљан извештај патолога са макроскопским и патохистолошким налазом. Патохистолошки преглед је рађен према Dukes-овој класификацији.

РЕЗУЛТАТИ

Овом ректоспективном студијом смо обухватили 70 пацијената оперисаних у временском периоду од 1997 године до 2002 године. Сви пацијенти су били преоперативно испитани и имали су преоперативну дијагнозу о аденокарцинома ректосигме. Код свих наведених пацијената је била урађена ресекциона процедура са лимфаденектомијом и термино-терминалном анастомозом (Т-Т анастомоза) било да се иста радила стаплер техником или пак ручном техником. Из техничких разлога нисмо били у могућности да урадимо комплетну серију анастомоза стаплер техником, већ је већи број био урађен ручном техником. Од седамдесет оперисан, код 28 пацијената или 40% анастомоза је урађена стаплер техником, а код 42 пацијента или 60% оперисаних анастомоза је урађена ручном техником.

Од укупног броја (n=70) оперисаних пацијената, код њих 31 односно 44,3% нађено је постојање лимфогених метастаза. Код 55,7% пацијената (n=39) лимфогене метастазе нису нађене.

Дистрибуцијом оперисаних пацијената према комбинацији лимфних метастаза по дренажним групама јасно се уочава да је највећи број пацијената имао верификоване метастазе само у другој дренажној групи, њих 28 или 40%. Двадесет пацијената 28,6% је имало комбинацију метастаза у другој и трећој дренажној групи. Имали смо само шест пацијената 8,6% са „скип“ метастазама где су метастазе нађене само у трећој дренажној групи. Такође је шест пацијената 8,6% имало присуство метастаза у првој, другој и трећој дренажној групи, а само код четири пацијената 5,7% нађено је присуство метастаза у све четири дренажне групе.

Сви наведени пацијенти су оперисани оперативном процедуром која је подразумевала мезоректотомiju. Укупно је изоловано 742 лимфне жлезде, што по боле-

	n	n/пацијент
укупан бр. лимфних жлезда	742	10,6
укупан бр. лимфних метастаза	84	2,7

Табела 4. Преглед изолованих лимфних жлезда и лимфних метастаза

снику износи 10,6 лимфних жлезда. Најмање изолованих лимфних жлезда је забележен код два болесника свега по 10, а највише код једног болесника 32 лимфне жлезде. Изоловано је укупно 84 метастатски измењене лимфне жлезде, што представља 11,3% од укупног броја изолованих лимфних жлезда. Просечно је по пацијенту са верификованим лимфним метастазама изоловано 2,7 лимфних метастаза. Код шест пацијената нађено је присуство „скип“ метастаза. Имали смо пет пацијената са по две „скип метастазе“ и једнога пацијената са три „скип метастазе“.

ДИСКУСИЈА

Овако висок проценат лимфних метастаза у односу на друге европске и светске центре, а нарочито јапанце, где се просечно нађе око 6% лимфних метастаза од укупног броја изолованих лимфних жлезда, тумачи се изоловањем малог броја укупних лимфних жлезда, чему је разлог неадекватна патохистолошка техника. Ми се данас у већини хируршких центара и даље користимо класичним начином изоловања лимфних жлезда препаратацијом са којом се не могу изоловати лимфне жлезде мање од 5 мм, као што се то може постићи путем „одмашћивања“ са ксиленом или алкохолом. Scott је 1984.г. успео да подигне ниво просечне изолације лимфних жлезда са 6,2 на 12,4.(11) Herrera је 1992.г. изоловао 72 лимфне метастазе од укупно 345 изолованих лимфних жлезда, што износи 20,9%, код 27 болесника са карциномом ректума Dukes-C. Педесет шест метастаза од 72, су биле мање од 5 мм. Три метастазе су нађене у перианалној регији, 52 метастазе су нађене у периректалној зони и 16 метастаза у периколној зони.(12) Dworak је 1989.г. код 196 болесника изоловао 4986 лимфних жлезда, од којих је у 586 нашао постојање малигнитета (11,7%).(13)

Најчешћи ниво метастазирања је у другу и трећу дренажну групу. Ово је и најчешћа комбинација међу дренажним групама 28,6%. У 8,6% случајева или код 6 пацијената нађено је постојање „скип“ метастаза, а све лимфне метастазе су изоловане у трећој дренажној групи. Јапански аутори Machiki, Auehura и Ohto су 1990.г. нашли 26,1% прескачућих метастаза у периаорталним лимфним жлездама, код пацијената са верификованим карциномом сигме и ректосигме. (15)

ЗАКЉУЧАК:

Можемо закључити да испуњење захтева за радикалном лимфаденектомијом код карцинома ректосигме јесте дисекција лимфних жлезда дуж доње месентеричне артерије и њено подвезивања на исходишту, као и дисекција парааорталних и паракавалних лимфних жлезда, односно такозваних главних лимфних жлезда.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Šljivić B.: Sistemska i topografska anatomija abdomena i karlice. Zavod za izdavanje udžbenika SRS, Beograd 1989; 230-235.
2. Miles W.E.: Cancer of the rectum. Harisson, London 1926.
3. Miles W.E.: The radical abdomino-perineal operation for cancer of the rectum of the pelvis colon. Brit. Med. 1910; 2: 941.
4. Jamieson J.K., Dobson J.F.: The lymphatics of the colon and rectum. Ann. Surg. 1909; 50: 1077-1090.
5. Acherman N.B.: The influences of mechanical factors on intestinal lymph. Flow and their relation ships to operations for carcinoma of the intestini. Surg. Gynecol.Obst. 1974; 138:677.
6. Acherman N.B.: Vascular influences on intestinal lymph. Flow and their relationship to operation for carcinoma of the intestini. Surg. Gynecol. Obst. 1973; 137:801.
7. Cole P.P.: The intramural spread of rectal carcinoma. Brit. Med.J. 1913; 1:431-442.
8. Fenoglio C.M., Lane N.:Distribution of human colonic lymphatics in normal, hyperplastic and adenomatous tissue. Gastroenterology 1973; 64: 51-66.

"SKIP METASTASIS" OF RECTOSIGMOIDAL CANCER

Berislav VEKIĆ, Dragan RADOVANOVIĆ, Miroslav CVETANOVIĆ, Jovan ŽIVANOVIĆ, Ivan PAVLOVIĆ
Surgery clinic K.B.C.Dr.Dragiša Misović, Belgrade

Aim: In this study we want to point out the existence and significance of skip metastasis of rectosigmoid cancer.

Material and methods: Seventy patients with verified rectosigmoidal adenocarcinoma, treated in 5- years period, are included in this study. Diagnose was made upon physical examination, barium enema, rectosigmoidoscopy with positive biopsy and finding of isolated lymph node metastasis.

Results: Skip metastasis were found within 6 patients (8.6%); 4 of them were males and 2 females, with average age 67 years. Overall, 13 metastasis were isolated; one patient had them 3 and five patients had 2 skip metastasis.

Conclusion: Radical lymphadenectomy of patients with rectosigmoidal cancer requires dissection of lymph nodes along inferior mesenteric artery and its ligation on origin, as much as dissection of paraaortal and paracaval lymph nodes.

Key Words: rectosigmoidal tumors, adenocarcinoma, lymphadenectomy skip metastasis.

Dr Berislav Vekic
Surgery clinic, KBC "Dr Dragisa Misovic"
Milana Tepica 1
11000 Belgrade

9. Fenoglio-Preiser C.M., Lantz P.E., Listrom M.B. et al.: Gastrointestinal pathology, an atlas and text. Raven press. New York 1989; 384-401.
10. Vekić B.: Značaj limfadenektomije u hirurškom lečenju karcinoma rektuma. Biografika. Beograd 2001; 69-70.
11. Scott K., Grace R.: Detection of lymph node metastases in colorectal carcinoma before and after fat clearance. Br.J.Surg. 1984; 76:11
12. Herrera L., Villarrel J.R.: Incidence of metastases from rectal adenocarcinoma in small lymph nodes detected by clearing technique. Dis.Colon Rectum 1992; 35:738-8.
13. Dvorak O.: Number and size of lymph node metastases in rectal carcinomas. Surg. Endosc. 1989; 3: 96-9
14. Vekić B., et al.: Pathological analysis of low rectal malignancy and preservation of anal sphincter Brit.J.Surg. 1996; 83:37.
15. Machiki Y., Azekura K., Ohta H., Uona M., Katoh Y.: A clinic study of 76 cases in carcinoma of the colon and rectum with metastases to the periaortic lymph nodes. With particular references to the skip metastases in carcinoma of the sigmoid colon to the periaortic lymph nodes. Nippon-Geke-Gakkai-Zasshi 1990; 91: 844-50.

ЛЕЧЕЊЕ ПОСТОПЕРАТИВНОГ БОЛА У СТАРИХ ОНКОЛОШКИХ ПАЦИЈЕНАТА ИНТРАВЕНСКОМ ПРИМЕНОМ 50% РАСТВОРА ГЛИКОЗЕ

Никола Ч. ЈОВАНОВИЋ, Радан ЏОДИЋ, Александар ЧЕЛЕБИЋ, Милан ЖЕГАРАЦ,
Игор ЂУРИШИЋ, Дејан СТОЈИЉКОВИЋ

Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: У раду је испитиван аналгетски ефекат 40 ml 50% раствора гликозе, дате интравенозно у два једнака болуса, у лечењу постоперативног бола у старих онколошких болесника. У клиничком испитивању на 37 пацијената старих преко 65 година, утврђено је да хипертонична гликоза не уклања у потпуности постоперативни бол али му знатно смањује интензитет и чини га подношљивим чиме учествује у смањењу тимор - промотивног ефекта ефекта хирургије. Утврђено је и да хипертонична гликоза не уклања нити смањује неуропатски бол.

Кључне речи: гликоза, постоперативни бол, старе особе, онколошки пацијенти.

УВОД

Лечење постоперативног бола у онколошких пацијената има антиканцерски терапијски значај јер је овај бол најважнији чинилац тзв. тумор промотивног ефекта хирургије (1) односно ендокринометаболичких промена које су узрок паду имунске, антиинфективне и антитуморске одбране а тиме и неповољном току малигне болести (2).

Лечење постоперативног бола у старих особа (= 65 година живота) (3) уобичајеним лековима и поступцима често резултује појавом нежељених ефеката (нпр. поремећај свести, респираторна депресија, обилна желудачна крвавења и сл.) (4) због присуства системских инволутивних промена које њихово целокупно психофизиолошко стање чини крхким одн. лишеним физиолошке резерве (5). Због овога постоји стални интерес да се за лечење постоперативног бола у старих особа пронађу нови, ефикасни и безопасни аналгетски лекови (6).

Утврђено је да хипертонична гликоза (33%), примењена и.в. или рег ос, има аналгетско дејство у превремено рођене и мале деце (7) па је на основу овог податка формирана претпоставка да би хипертонична гликоза могла да послужи и за лечење постоперативног бола у старих онколошких пацијената.

ЦИЉ РАДА

Циљ овог рада је тестирање хипотезе да се у старих онколошких пацијената постоперативни бол може лечити и.в. применом 50% раствора гликозе.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Испитивањем је обухваћено 37 онколошких пацијената старијих од 65 година, 26 жена и 11 мушкараца, предвиђених за операције на основу конзилијарне одлуке а изабраних методом случајног избора. Просечна старост испитаника била је $x=72 \pm 4$ године (интервал варијације = 65 - 81). У њих су урађене следеће опера-

ције: Сви испитаници су подвргавани истом типу опште анестезије: комбинованој инхалационо - интравенској ендотрахеалној анестезији уз мале концентрације халотана и са снажним морфинским аналозима, фентанилом и алфентанилом, као главним анестетичима. Све анестезије су протичале без компликација, са брзим буђењем и уз присуство пуне свести. Раствор 50% гликозе даван је у два болуса од по 20 ml: 1) први болус свим испитаницима при крају анестезије ради превенције постоперативног бола, 2) други болус појединачно, после анестезије, при појави бола.

Постојање бола и његове карактеристике процењивани су усменим тестирањем оперисаних и то:

а) одмах по буђењу из анестезије, б) при појави постоперативног бола у периоду непосредног постане-стезијског опоравка, и ц) 15 минута после давања другог болуса гликозе. Интензитет бола је изражаван у коефицијентима визуелне аналогне скале (ВАК) гради-раним од 1 до 100.

У статистичкој обради одређиване су средње вредности основних скупова, њихове стандардне девијације, коефицијент и интервал (ИВ) варијације а за процену значајности разлике коришћен је Студентов т-тест.

РЕЗУЛТАТИ

Непосредно по буђењу из анестезије бол је био одсутан у свих испитаника. При истеку првог сата постоперативни бол се јавио у свих оперисаних: био је различитог интензитета и износио је просечно $x = 82 \pm 10$ ВАК (IV = 60 - 100) по чему је спадао у категорију врло јаких соматских болова. У 9 испитаника (24,3%) бол је био праћен осећајем „жарења/печења“ тј. имао је и неуропатску компоненту. Петнаест минута после примењеног другог болуса гликозе, у свих оперисаних је дошло до смањења интензитета бола, на просечне вредности од $x=36 \pm 9$ ВАК ($p<0,01$) (IV=10-50 ВАК), чиме је просечан интензитет бола био смањен за $x=56\%$ ($p<0,01$) (IV=12-61%). Осећај „жарења/печења“ остао је прису-

број случајева number of cases	ОПЕРАЦИЈЕ OPERATIONS
14	Модификована радикална мастектомија Modified radical mastectomy
12	Широка туморектомија са дисекцијом доњег супраа аксиле Wide tumorectomy with axilla lower level dissection
11	Опсежне екцизије у грудном или леђном пределу Extensive skin excision in the chest and back region

ТАБЕЛА: број случајева и врсте урађених операција
TABLE: number of cases and types of performed operations

тан свих пацијената код којих је постојао те се у њих морало прибећи накнадној примени блокатора NMDA рецептора ради елиминације неуропатске компоненте бола.

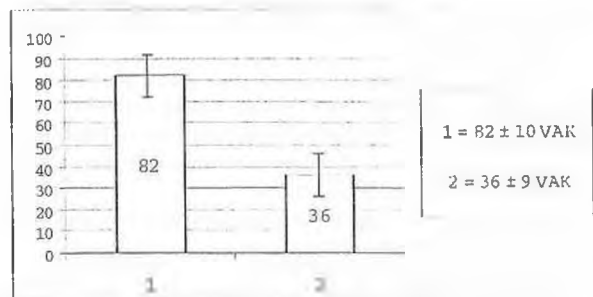
ДИСКУСИЈА

Резултати рада указују да у старих онколошких болесника и.в. примена 40 ml 50% раствора гликозе, дато у два једнака болуса, изазива значајно смањење интензитета постоперативног бола чиме је врло јак бол био сведен на бол подношљиве јачине. Аналгетски ефекат гликозе је најпре уочен код новорођенчади и мале деце, при сисању и при оралној и и.в. примени хипертоничних слатких раствора (8). Касније је овај ефекат уочен и у одраслих хируршких пацијената и то при и.в. примени изотоничног 5% раствора гликозе (9).

Актуелна истраживања указују да је у централној регулацији аналгетског дејства гликозе и осталих слатких супстанција учествује више чинилаца: активација централне холинергичке трансмисије и мускаринских и никотинских холинергичких рецептора (10), модулација централних μ и κ кара опиоидних рецептора преко K^+-ATP канала (11) и повећано отпуштање ендегених опиоида (12).

Моруће је да је активација централне холинергичке трансмисије најзначајнији чинилац аналгетског дејства гликозе: претходним истраживањима је утврђено да гликоза активира централну холинергичку трансмисију и да на тај начин доприноси бржем буђењу из анестезије и то утолико брже уколико је примењен раствор гликозе већег тоничитета (13). Може се предпоставити да постоји још један механизам аналгетског дејства гликозе: пошто је у овом раду раствор хипертоничне гликозе примењен постоперативно, тј. док су у циркулацији оперисаних биле присутне резидуалне концентрације опиоидних аналгетика, могао би доћи у обзир и процес олакшања уласка претходно датих аналгетских лекова у ћелије мозга. Пошто гликоза, као универзални енергетски супстрат, улази у све ћелије организма, она би могла олакшати интраћелијски продор било ког другог аналгетског лека, периферног или централног дејства, а коначан антидологорозни ефекат могао би бити потенцирајући или адиратујући.

У аферентној трансмисији постоперативног бола, ангажовани су централни N-метил-D-аспартат (NMDA) рецептори (14) и њихова блокада би морала да доведе до добре и потпуне постоперативне аналгезије која се клинички манифестује отсуством неуропатске компоненте бола у виду осећаја „жарења/печења“. У литератури нема података да гликоза блокира



ГРАФИЧКИ ПРИКАЗ: просечни интензитет постоперативног бола изражен у визуелним онолошким коефицијентима (VAK) пре (1) и после (2) примене другог болуса од 20 ml 50% раствора гликозе

GRAPH: average intensity of postoperative pain expressed in visual analogue coefficients (VAK) before (1) and after (2) i.v. application of the second bolus of 50% glucose solution

централне NMDA рецепторе што и резултати овог рада потврђују: у свих испитаника који су имали бол пратећ осећајем „жарења/печења“, упркос смањењу интензитета бола, непријатна неуропатска компонента бола је остала присутна што је захтевало примену других лекова за њено потпуно елиминисање. Ово указује да хипертонични раствори гликозе, не би могли бити добро средство за лечење постоперативног неуропатског бола нпр. код ампутиације екстремитета.

Резултати овог рада су применљиви за особе старије од 65 година живота у којих, поред осталих инволутивних промена, постоји и измењена перцепција бола, одн. повишен праг за бол (15). Моруће је да у младих особа, у којих је перцепција бола неизмењена, хипертонична гликоза испољи слабији аналгетски učinak.

ЗАКЉУЧАК

40 ml 50% раствора гликозе, дато у два једнака и.в. болуса, има аналгетски ефекат при лечењу постоперативног бола у старих онколошких пацијената. У испитиваној популацији хипертонична гликоза не уклања бол у потпуности али га знатно смањује и чини подношљивим чиме, у истој сразмери, смањује тумор - промотивни ефекат хирургије.

Ако је присутна неуропатска компонента бола, хипертонична гликоза је не уклања нити је смањује па је, у тим случајевима, терапију потребно допунити другим лековима који могу у потпуности отклонити и ову компоненту бола.

ЛИТЕРАТУРА:

- Page GG, Blakely WP, Ben-Eliyahu S. Evidence that postoperative pain is a mediator of the tumor-promoting effects of surgery in rats *Pain* 2001; 90(1-2):191-99
- Jovanovic N, Džodić R, Kovčič V, Konjević G. Mehanizmi nastanka postoperativne imunodepresije i njen značaj za hirurško lečenje onkoloških bolesnika *Acta Chirurgica Iugoslavica* 1997/1998; 44-45 (1-1): 15-23
- Clark MP. Pharmacologic Pain Management in the Elderly *Cancer Patient* 26th Congress of the Oncology Nursing Society <http://www.medscape.com/viewarticle/418569>
- Gibson FA. Reduce dose of NSAIDs in the elderly *Br J Anaesth* 1999;82(2):303-4

5. Egbert AM. Postoperative pain management in the frail elderly Clin Geriatr Med 1996;12(3):583-99
6. Capdevila X, Biboulet P, Barthelet Y. Analgesie postoperative. Specificites du sujet age Ann Fr Anesth Reanim 1998;17(6):642-8
7. Carbajal R, Chauvet X, Couderc S, Olivier-Martin M. Randomised trial of analgesic effects of sucrose, glucose, and pacifiers in term neonates BMJ 1999;319(7222):1393-7
8. Guala A, Giroletti G. Glucose as an analgesic in neonatology Pediatr Med Chir 1998;20(3):201-3
9. Nonaka A, Tamaki F, Sugawara T, Oguchi T, Kashimoto S, Kumazawa T. Premixing of 5% dextrose in Ringer's acetate solution with propofol reduces incidence and severity of pain on propofol injection Masui 1999;48(8):862-7
10. Irueta AE, Savoldi M, Kishi R, Resende GC, Freitas RL, Carvalho AD, Coimbra NC. Psychopharmacological evidences for the involvement of muscarinic and nicotinic cholinergic receptors on sweet substance-induced analgesia in Rattus norvegicus Neurosci Lett 2001;305(2):115-8
11. Tandon M, Srivastava RK, Nagpal RK, Khosla P, Singh J. Differential modulation of nociceptive responses to mu and kappa opioid receptor directed drugs by blood glucose in experimentally induced diabetes rats Indian J Exp Biol 2000;38(3):242-8
12. Segato FN, Castro-Souza C, Segato EN, Morato S, Coimbra NC. Sucrose ingestion causes opioid analgesia Braz J Med Biol Res 1997;30(8):981-4
13. Jovanović N. Hipertonična glikoza, teofilin i produženo budjenje iz anestezije Anaesthesiol. Jugoslav 1991;16(3-4): 240-5
14. Barclay L. Dextromethorphan Improves Analgesia After Cancer Surgery Cancer 2002;95:1164-70
15. Li SF, Greenwald PW, Gennis P, Bijur PE, Gallagher EJ. Effect of age on acute pain perception of a standardized stimulus in the emergency department Ann Emerg Med 2001;38(6):644-7

TREATMENT OF POST-OPERATIVE PAIN IN OLD ONCOLOGY PATIENTS WITH INTRAVENOUS APPLICATION OF 50% GLUCOSE SOLUTION

Nikola JOVANOVIĆ, Radan DŽODIĆ, Aleksandar ČELEBIĆ, Milan ŽEGARAC, Igor ĐURIŠIĆ, Dejan STOJILJKOVIĆ
Institute for oncology and radiology of Serbia - Belgrade

Postoperative pain is the most important factor of so called "tumor-promotive effect of surgery" i.e. of endocrine-metabolic changes having the consequence drop in immune, anti-infective and antitumor defense. Due to presence of organic involutive changes, old people (= 65 years), often have serious side effects during application of usual analgetics. Since hypertonic glucose (33%) given i.v. or per os, works analgetically in small children there is assumption that it can be used in treatment of postoperative pain in old oncology patients.

We tested the hypothesis that postoperative pain in old oncology patients can be treated with i.v. application of 50% of glucose solution.

37 oncology patients over 65 years, 26 females and 11 males, operated for breast cancer and soft tissue cancer, were investigated. Average age of the patients was 72 ± 4 years. 50% Glucose solution was given in two boluses of 20 ml each: the first bolus was given to all patients at the end of anesthesia, and the other bolus was given individually after appearance of post-operative pain. Pain intensity (in coefficients of the visual analogue scale VAK = 1-100) and its characteristics were tested by oral testing of operated patients: after waking from anesthesia, after the first appearance of the pain and 15 minutes after giving of the second glucose bolus.

None patient had pain waking from anesthesia. All tested patients experienced pain during the first 70 minutes and it could be categorized as very strong pain (=82 VAK). The pain was decreased with another glucose bolus by approximately (=56% VAK) so it was classified in category of bear-

able pains (=36 VAK). In 9 patients (24,3%) the pain had neuropathic component (filing of "burning") which could not be eliminated by hypertonic glucose, but only with application of tramadol.

Activation of the central cholinergic transmission is the most significant mechanism of analgesic glucose effect, but, probably there is another one: facilitation of entrance of formerly given analgetics in the brain cells. As energetic substrate, entering all organism cells, glucose could make easier intracellular breakthrough of any other analgesic drug, of the peripheral or central action, and final antipain effect could be potential or additional one.

It was concluded that 40 ml of 50% glucose solution given in two identical boluses, has good analgesic effect in treatment of postoperative pain in old oncology patients: the pain was not completely eliminated, but it was significantly decreased and became tolerable. Hypertonic glucose neither eliminates, nor decreases neuropathic component of the pain, so, when the pain appears the therapy should be supplemented with other drugs, which may completely eliminate all pain components.

Key words: glucose, postoperative pain, old people, oncology patients

Dr Nikola Č. Jovanović
Tršćanska 13
11000 Belgrade
e-mail: jovanovic_1998@yahoo.com

УДАЉЕНИ РЕЗУЛТАТИ РЕКОНСТРУКЦИЈА БЕНИГНИХ СТЕНОЗА ЖУЧНИХ ВОДОВА

Радоје ЧОЛОВИЋ, Драгољуб БИЛАНОВИЋ, Миодраг ЈОВАНОВИЋ, Никица ГРУБОР

Институт за болести дигестивног система КЦС, I Хируршка клиника, Београд

КРАТАК САРДЖАЈ: У периоду од 27. година (1.01.1974-31.12. 2001) оперисано је 168 болесника због бенигних стеноза жучних водова типа I до IV по Bismuth-овој класификацији. Реконструкције свежих повреда као ни повреде и бенигне стенозе секторских и сегменталних жучних водова нису урачунате, ове последње ће бити предмет посебне публикације. Било је 107 жена (63,7%) и 61 мушкарац (36,3%), просечне старости 46 година (распон 14-76 година). Просечно време од повреде до наше реконструкције износило је 8,2 година. Код 162 болесника (96,4%) радило се о стенози после оперативне повреде, 150 (89,3%) током холецистектомије, 8 (4,76%) током ресекције желуца због дуоденалног улкуса и 4 (2,38%) током операције централно локализованог ехинококуса јетре. Код 112 болесника (66,66%) неуспешни покушаји реконструкције у другим установама учињени су од 1 до 6 пута. Према Bismuth-овој класификацији било је 27 стеноза типа I (16,07%), 46 (27,38%) типа II, 66 (39,28%) типа III и 29 (17,26%) типа IV. Најчешће преоперативне компликације биле су: интрахепатична литијаза у 34%, фиброза или цироза јетре у 9,5%, апсцеси јетре у 6 %, билиодуоденална фистула у 4,16%, билијарни перитонитис у 4,16% и инцизиона хернија у 8,9% болесника. Хепатикојејуностомија са 75 cm дугом јејуналном вијугом по Roux-у урађена је код 161 (95,8%), код 3(1,8%) холедоходуоденостомија и код 2(1,2%) стриктуропластика. Код 2 болесника реконструкција није била технички могућа. Током првих 180 дана умрла су 3 болесника (1,78%), 2 код којих реконструкција није била могућа и 1 болесник који је одраније био на хемодијализи због инсуфицијенције бубрега услед ендемске нефропатије. Од преосталих 165 болесника 8 је изгубљено из праћења (болесници из Босне и Херцеговине и Хрватске а због познатих ратних догађаја). Од 157 болесника 6 је у међувремену умрло, 2 због варикозног крвавења (због цирозе коју су имали и у време реконструкције) и 4 од неvezаних узрока, 2 због карцинома панкреаса, 1 због инфаркта и 1 због церебралног инсульта. Од 151 живих, праћених пацијената, добар резултат (потпуно одсуство симптома као код стандардне холецистектомије) забележен је код 121 (80,13%), задовољавајући (повремене тегобе, али не холангитис, које не захтевају лечење) код 27 (17,88%) и незадовољавајући, код 3 (2%) пацијената од којих су 2 успешно реоперисана од којих је 1 прешоо у групу са добрим а 1 у групу са задовољавајућим резултатом.

Закључак: Добро изведеним шовним хепатикојејуналним анастомозама код највећег броја бенигних стеноза могу се постићи добри резултати под условом да реконструкција није изведена исувише касно, пре него се развије секундарна билијарна цироза са порталном хипертензијом.

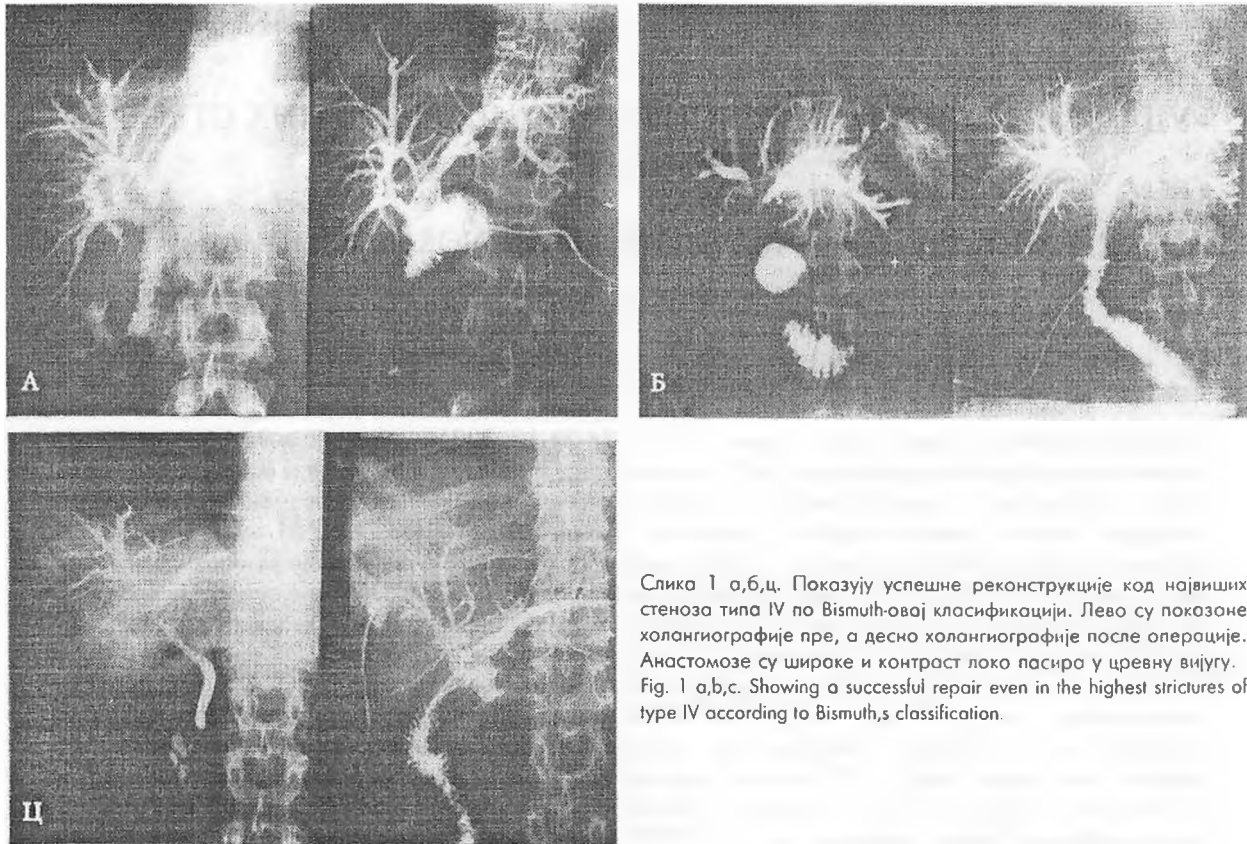
Кључне речи: жучни вод, бенигна стриктура, реконструкција.

УВОД

Бенигне стенозе жучних водова су један од значајнијих изазова са којим се хирург повремено среће. Ако се не препознају или неадекватно третирају настају теже компликације од којих су најозбиљније билијарна фиброза и цироза, портална хипертензија и супуративни холангитис (1,2). За разлику од малигних билијарних опструкција, код којих се хируршким путем или ендоскопском односно радиолошком интубацијом најчешће постиже само ограничен или палијативни ефекат, бенигне стенозе захтевају оперативну реконструкцију која ће дати дефинитивно добар ефекат. Већина бенигних стеноза последица су јатрогених повреда жучних водова до којих најчешће долази у току холецистектомије, у већини случајева код пацијената у најпродуктивнијем животном добу (1). Са увођењем лапароскоп-

ске холецистектомије долази до пораста инциденце повреда жучних водова и последичних бенигних стеноза (2-5). Значајну тешкоћу у хируршком лечењу бенигних стеноза жучних водова представљају претходни неуспешни покушаји реконструкција од стране хирурга са мало искуства у тој врсти операција, што доводи до рестенозе на вишем, проксималнијем нивоу и до развоја компликација. Према томе, од огромне важности је да сваки покушај реконструкције буде прецизно и стручно изведен у за то специјализованој установи.

Циљ овог рада је и приказ удаљених резултата реконструкција бенигних стеноза жучних водова пацијената од групе хирурга IX одељења Института за болести дигестивног система КЦС. За такав приступ смо се одлучили уверени да је фактор хирург један од најважнијих фактора успеха или неуспеха ових операција.



Слика 1 а,б,ц. Показују успешне реконструкције код највиших стеноза типа IV по Bismuth-овој класификацији. Лево су показане холангиографије пре, а десно холангиографије после операције. Анастомозе су широке и контраст локо пасира у цревну вијугу.
Fig. 1 a,b,c. Showing a successful repair even in the highest strictures of type IV according to Bismuth's classification.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

У периоду од 01.01.1974. до 31.12.2001. године од горе наведене групе аутора, хирурга IX одељења Института за болести дигестивног система КЦС лечено је 168 болесника с бенигним стенозама жучних водова типова од I до IV по Bismuth-овој класификацији. Реконструкције свежих повреда као ни повреде и бенигне стенозе секторских и сегментних жучних водова нису урачунате. Скоро две трећине болесника биле су жене, 107 или 63,7% а 61 или 36,3% мушкарци. Просечна старост износила је 46 година (распон 14-76). Просечно време од повреде жучног вода до реконструкције износило је 8,2 година (распон 10 дана до 27 година). У 2 случаја радило се о конгениталној стриктури у 3 о нетуморској бенигној стенози, док се код 1 болесника радило о посттрауматској стриктури. Највећи број односио се на стенозе настале после оперативних повреда - 162 (96,4%) болесника и то у 4 случаја (2,38%) током операције централно локализоване ехинококне цисте јетре, у 8 (4,76%) током операције дуоденалног улкуса и у 150 (89,3%) током холецистектомије, од чега 137 класичних и 13 лапароскопских. Од 168 болесника, њих 112 (66,66%) је било подвргнуто једном до шест неуспешних покушаја реконструкције у другим установама. Према Bismuth-овој класификацији било је 27 (16,07%) стеноза типа I, 46 (27,38%) типа II, 66 (39,3%) типа III и 29 (17,26%) типа IV. Код болесника су забележене бројне преоперативне компликације: секундарна интрахепатична литијаза код 57 (34%), фиброза/цироза јетре код 16 (9,5%), апсцеси јетре код 10 (6%), билиодуоденална фистула код 7 (4,16%), субхе-

патични апсцес код 4 (2,4%), билијарни перитонитис код 7 (4,16%), комплекс атрофија/хипертрофија код 2 (1,2%), фистула колоне код 2 (1,2%), као и изванредан број крајње ретких или у литератури незабележених компликација као што су гастројејунална фистула, субфренични апсцес, супуративни перикардитис због перфорације апсцеса левог режња јетре кроз дијафрагму у перикард (6), ретроперитонеални биллом (7), тромбоза портне вене (8) и варикси холедохуса код по једног болесника. Забележено је и више чисто хируршких компликација као што је инцизиона хернија код 15 (8,9%), док је код 47 болесника код којих је раније била начињена јејунална вијуга по Roux-у она морала бити реконструисана јер је била кратка. Врло често болесници су имали више наведених компликација истовремено.

Прецизна дијагноза висине стенозе постављена је преоперативно код 117 (69,6%) болесника и то дренажом код 6, фистулографијом код 5, ЕРЦП-ом код 4 и РТС-ом код 102. Код осталих болесника сумња на стенозу постављена је на основу медицинске документације, клиничке слике, повећаних вредности алкалне фосфатазе и GGT и ултрасонографије а прецизна дијагноза постављена је или пероперативном пункционом холангиографијом или оперативном експлорацијом. Извршене су следеће методе реконструкције: код 2 болесника (1,2%) урађена је стриктуропластика, код 3 (1,8%) код којих је раније била урађена ресекција желуца по методи Billroth II начињена је холедоходуоденостомија, а код 161 (95,8%) хепатикојејуностомија са 75 цм дугом јејуналном вијугом по Roux-у. Рекон-

струкцију смо изводили тачно онако како су је описали Blumgart и сар. 1984. године (10). Реконструкцију нисмо успели да изведемо код 2 (1,2%) болесника, код једног са тромбозом портне вене и код другог код кога је повреда жучних водова настала током операције централног ехинококуса јетре.

РЕЗУЛТАТИ

У првих 180 дана умрло је троје болесника (1,78%), двоје код којих реконструкцију нисмо успели да изведемо и један болесник који је имао хроничну бубрежну инсуфицијенцију услед ендемске нефропатије и који је био на хроничној дијализи, а код кога је иначе урађена технички врло успешна реконструкција, што је потврђено постоперативном контролном холангиографијом.

Из праћења је изгубљено 8 болесника (4,76%) због познатих ратних догађања, а који су живели у Босни и Херцеговини и Хрватској. Укупно је праћено 157 болесника (95,15%). Просечно време праћења износило је 9,3 године (распон од 6 месеци до 26 година). Још 6 (3,64%) болесника је у међувремену умрло; 4 због узрока који нису у вези са основном болешћу: један због инфаркта миокарда, један због цереброваскуларног инсульта, и два због карцинома панкреаса. Узрок смрти две болеснице био је крвавање из варикса једњака које су и у време наше операције имале секундарну билијарну цирозу са портном хипертензијом, а код којих је иначе извршена успешна билијарна реконструкција.

Код преосталих 151 болесника добар резултат постигнут је код 121 (80,13%), задовољавајући код 27 (17,88%), и незадовољавајући код 3 (2%), од којих су 2 болесника реоперисана после чега је један прешао у групу са добрим, а други у групу са задовољавајућим резултатом чиме се број болесника са незадовољавајућим резултатом смањио на 0,66%. Тај болесник и даље има атаке холангитиса који захтевају лечење, понекад и болничко.

ДИСКУСИЈА

Бенигне стенозе жучних водова су озбиљне, понекад тешко решиве, последице оперативних повреда које најчешће настају у току холецистектомије и операција на билијарном стаблу (1,2). У литератури има више објављених серија болесника код којих су успешно примењене пре свега хируршке, али и радиолошке и ендоскопске терапијске интервентне процедуре (1-5,9,10). Најбољи резултати постижу се када се дијагноза постави благовремено и кад се технички перфектно изведе прва реконструкција. Наша серија болесника са бенигним стенозама по много чему је типична. Учесталост стеноза због јатрогених повреда је висока, 96,4%, слично другим објављеним серијама (2,9-13). Учесталост трауме је веома ниска, свега 1 на 168 болесника или само у 0,6%, нижа него што се наводи у неким великим серијама (2,11,12,14). Два случаја конгениталних стеноза забележена су код 14 година старе девојке (стеноза типа III) и конгенитална дијафрагма хепатичног жучног вода код 56 година старе жене (15). У три случаја етиологија није била јасна. Клиничка слика и опера-

тивни налаз указивали су на тумор али хистолошким прегледом нису нађени знаци тумора а даљи ток са дугогодишњим преживљавањем, без знакова рецидива указује да се није радило о малигну тумору. Двотрећинска заступљеност жена као и највећа заступљеност особа средњег животног доба одговарају налазима у другим публикованим серијама болесника. Типична је и висока заступљеност постоперативних стеноза после повреда у току холецистектомије, у последњих неколико година лапароскопске (2-5,13,14). Према подацима из литературе учесталост повреда при отвореној холецистектомији износи 0,2-0,3% (3,9,16), а при лапароскопској инциденца је већа и износи 0,4-0,6% (2,3,17,18). Чињеница да је у групи наших болесника само 13 имало стенозу као последицу лапароскопске повреде, а да је код још 9 болесника извршена ренарација свежих лапароскопских повреда које нису узете у обзир у овом приказу, указује да лапароскопска холецистектомија из познатих разлога изолације наше земље последњих десетак година још увек није постала доминантан начин холецистектомије. Ипак, већина повреда жучних водова насталих током последњих неколико година биле су оне настале током лапароскопске холецистектомије. У нашој серији сразмерно је висока заступљеност повреда током ресекције желуца 4,76%, што одудара од већине серија. Међутим, то су скоро све случајеви из ранијег периода када су ресекције биле чест начин хируршког лечења улкуса дуоденума (19). Такве повреде су све ређе и у последњих 8 година није забележен ни један случај. Четири повреде током операције централно локализоване ехинококне цисте јетре указују на знатну опасност када операцију код ове локализације изводе неiskusни хирурзи. Разлог томе је и сразмерна учесталост операција хидатидне болести у нашој земљи.

У нашој серији забележен је сразмерно висок проценат неуспелих покушаја реконструкције у другим установама (66,66%) што може указивати на покушај да се компликација разреши унутар установе у којој је настала, на недовољно схватање деликатности ове операције и на недовољно развијену свест о посебној одговорности према овим болесницима, жртвама хируршке грешке. И у неким другим серијама наилази се на податак о претходним неадекватним реконструкцијама (1,3,21).

Просечно време од настанка стенозе до њене реконструкције (8,2 године) је веома дуго. То говори или о недовољном познавању проблема бенигних стеноза и њихових последица, или и о непознавању могућности савремене реконструктивне билијарне хирургије. То је условило неоправдано велики број додатних компликација, а нарочито секундарне билијарне цирозе, које значајно утичу на дефинитивни резултат лечења. Фиброзу или цирозу јетре са портном хипертензијом имало је 16 (9,5%) наших болесника. Ова компликација је у литератури описана у 10-20% (10,13) и најтежа је компликација бенигних стеноза која директно утиче на резултат. Пероперативни морталитет је у већини објављених серија износио 5-8% (22,23). Међутим, у последњој деценији уочљив је пад морталитета, а неки

аутори објављују резултате без пероперативне смртности (2,4,24). Шарман и сар. (13) су међутим, код болесника са бенигним билијарним стенозама и портном хипертензијом имали морталитет од 23%.

Показано је да шавна „mucosa to mucosa“ хепатико-јејуностомија омогућава веома добре изгледе за успешну реконструкцију. Ову чињеницу истичу бројни аутори (1-3,9,10,21). Холедоходуоденостомија примењена код три наша болесника са дисталнијом локализацијом стенозе код којих је раније била урађена ресекција по методи Billroth II такође је дала врло добре резултате. Чак и стриктуропластика, у врло селекционисаним случајевима где је стеноза кратка, може бити прихватљиво решење. Удаљени резултати у нашој серији компатибилни су са резултатима великих серија из светски познатих установа (2,4,9,10,13,14,24). Добрим резултатом реконструкције сматрали смо оне случајеве који нису имали никаквих симптома као што је обично случај после стандардне холецистектомије. У ову групу спадало је 80,13% наших болесника. Резултат смо оцењивали задовољавајућим кад су болесници имали ретке и благе симптоме који би понекад евентуално могли одговарати благом холангитису али који нису захтевали ни парентерално ни хоспитално лечење и нису утицали на општу животну и радну способност. Такав резултат забележен је у 18,54% случајева. Проценат озбиљнијих холангитиса код болесника који захтевају парентералну примену антибиотика и течности као и хоспитално лечење био је низак, 2%. Такав резултат оценили смо незадовољавајућим. Али, незадовољавајући резултат прве реконструкције не мора бити и коначан. Ми смо имали два (од три) болесника с незадовољавајућим резултатом које смо успешно реоперисали, од којих је један прешао у групу са добрим, а други у групу са задовољавајућим резултатом. Ови критеријуми за процену резултата реконструкција примењивани су и од стране других аутора, а приписују се Blumgart-у (10,13). У прегледу литературе из последње деценије уочљиво је да добар резултат може да буде постигнут у 76-94% реконструкција (2,4,13,14,24). Ми смо управо постигли такве резултате.

ЗАКЉУЧАК

Хируршка реконструкција бенигних стеноза жучних водова релативно је безбедна и успешна процедура када је благовремено и технички добро изведена од искусног хепатобилијарног хирурга. Кад се постави сумња на бенигну стенозу жучног вода, болесника треба упутити у установу у којој постоје услови за овакав поступак, а пре свега искусни и квалификовани хирурзи, јер је то најкраћи и најсигурнији пут да се постигне дугорочно добар резултат.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jaznagin WR, Blumgarth LH. Benign biliary strictures. In: Blumgart, LH; Fong Y (eds). *Surgery of the liver and biliary tract*. Third edition. WB Saunders, London 2000; 896-933.
2. Lillemoe KD, Genevieve BM, Cameron JL, Pitt HA, Campbell KA, Talamini MA, Sauter PA. Postoperative bile duct strictures: Management and outcome in the 1990s. *Ann Surg*,

- 2000;232(3):430-431.
3. Strasberg SM, Hertl M, Soper NJ. An analysis of the problem of biliary injury during laparoscopic cholecystectomy. *J Am Coll Surg* 1995;180:101-125.
4. Stewart L, Way LW. Bile duct injuries during laparoscopic cholecystectomy: factors that influence the results of treatment. *Arch Surg* 1995;130:1123-1129.
5. Kozarek RA, Ball TJ, Patterson DI et al. Endoscopic treatment of biliary injury in the era of laparoscopic cholecystectomy. *Gastrointest Endosc* 1994;40:10-16.
6. Colovic R, Vujadinovic B, Kalimanovska D, Colovic M. Pyogenic pericarditis as a complication of benign bile duct stricture. *Dig Surg* 1987;4:45-47.
7. Colovic R, Savic M. Retroperitoneal biloma secondary to operative common bile duct injury. *HPB Surgery* 1991;3:193-197.
8. Colovic R, Savic M. Portal vein thrombosis secondary to benign bile duct stricture. *Arch Gastroenterohepatol* 1993;12:161-162.
9. Bismuth H, Franco D, Corlette MB. Long term results of Roux-en-Y hepaticojejunostomy. *Surg Gynecol Obstetr* 1978;146:161-167.
10. Blumgart LH, Kelley CJ, Benjamin IS. Benign bile duct stricture following cholecystectomy: clinical factors in management. *Br J Surg* 1984;71:836-843.
11. Smith R. Strictures of the bile ducts. *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 1969;62:131-137.
12. Smith R. Obstructions of the bile duct. *Br J Surg* 1979;66:69-79.
13. Chapman WC, Halevy A, Blumgart LH, Benjamin IS. Postcholecystectomy bile duct strictures. *Arch Surg* 1995;130:597-604.
14. Tocchi A, Costa G, Lepre L, Liotta G, Mazzoni G, Sita A. The long-term outcome of hepaticojejunostomy in the treatment of benign bile duct strictures. *Ann Surg* 1996;224:162-167.
15. Colovic R, Savic M, Šešić LJ. Kongenitalna dijafragma hepatickog žučnog voda. *Prikaz bolesnika i pregled literature*. *Gastroenterohepatol* 1991;10:113-115.
16. Roslyn JJ, Binns GS, Hughes EF, Saunders-Kirkwood K, Zinner MJ, Cates JA. Open cholecystectomy. A contemporary analysis of 42,474 patients. *Ann Surg* 1993;218:129-137.
17. Go PM, Schol F, Gouna DJ. Laparoscopic cholecystectomy in the Netherlands. *Br J Surg* 1993;80:1180-1183.
18. Wherry DC, Marohn MR, Malanoski MP, Hetz SP, Rich NM. An external audit of laparoscopic cholecystectomy in the steady state performed in medical treatment facilities of the department of defense. *Ann Surg* 1996;224:145-154.
19. Colovic RB, Bilanovic DL, Simic AP, Krivokapic ZV. Repair of papillary disconnection. *Arch Gastroenterohepatol* 1997;16(No4):126-128.
20. Moody FG. Bile duct injury during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endoscopy* 2000;14:605-607.
21. Pellegrini CA, Thomas MJ, Way LW. Recurrent biliary stricture: patterns of recurrence and outcome of surgical therapy. *Am J Surg* 1984;147:175-180.
22. Cattell RB, Braasch JW. Two-stage repairs of benign strictures of the bile duct. *Surg Gynecol Obstetr* 1959;109:691-696.
23. Way LW, Dunphy JE. Biliary stricture. *Am J Surg* 1972;124:287-295.
24. McDonalds ML, Farnell MB, Nagorney DM, Ilstrup DM, Kutch JM. Benign biliary strictures: repair and outcome with a contemporary approach. *Surgery* 1995;118:582-591.
25. Kune GA, Sali A. Benign biliary strictures. In: Kune G, Sali A. (eds) *The practice of biliary surgery*, 2nd edition. Blackwell sci pbl, Oxford. 1980;192-244.

THE LONG-TERM RESULTS OF BENIGN BILE DUCT STRICTURES RECONSTRUCTION

Radoje ČOLOVIĆ, Dragoljub BILANOVIĆ, Miodrag JOVANOVIĆ, Nikica GRUBOR
Institut for digestive diseases (First surgical clinic) of Clinical center of Serbia, Belgrade

SUMMARY: Over 27 year period (1.01.1974-31.12.2001) a 168 patients (pts) were operated on for benign bile duct strictures of types I to IV according to Bismuth's classification. Reconstruction of fresh lesions and lesions and strictures of sectoral or segmental ducts were not taken into account. The later are to be the subject of separate publication. There were 107 (63,7%) women and 61 (36,3%) men of average age of 46 years (ranging from 14 to 76 years). The average time from injury to our reconstruction was 8,2 years. In 162 pts (96,4%) an operative injury was the cause of the stricture, in 150 (89,3%) during cholecystectomy, in 8 (4,76%) during distal gastrectomy for duodenal ulcer and in 4 (2,38%) during surgery of the central hydatid cyst of the liver. In 112 (66,66%) pts 1 to 6 previous attempts of reconstructions had been performed elsewhere. According to the Bismuth's classification there were 27 (16,07%) strictures of type I, 46 (27,38%) of type II, 66 (39,28%) of type III and 29 (17,26%) of type IV. The most frequent preoperative complications were intrahepatic lithiasis (34%), fibrosis or cirrhosis of the liver in 9,5%, liver abscesses in 6%, bilioduodenal fistula in 4,16%, biliary peritonitis in 4,16% and incisional hernia in 8,9% of pts.

Suture mucosa-to-mucosa hepaticojejunostomy with 75 cm long Roux-en-Y jejunal limb described by Blumgart was performed in 161 (95,8%), choledochoduodenostomy in 3 (1,8%) and strictureplasty in 2 (1,2%) while in 2 pts the reconstruction was not technically possible.

Three pts died during the first 6 months, 2 in whom the reconstruction was not possible and 1 with chronic endemic nephropathy. Eight of the rest 165 pts were lost from follow up being from Bosnia and Croatia due to well known war events. Six out of the 157 pts died in the mean time, 2 due to variceal bleeding (they had cirrhosis and portal hypertension at the time of reconstruction) an 4 due to unrelated causes (2 due to pancreatic carcinoma, 1 due to myocardial infarction and 1 due to stroke).

Out of 151 alive fully followed pts, good result (pts symptom-free as after standard cholecystectomy) was achieved in 121 (80,13%), satisfactory (mild occasional symptoms but not cholangitis) in 27 (17,88%) and unsatisfactory result in 3 pts (2%), 2 of which were successfully reoperated (1 passed into group with good and 1 into group with satisfactory results).

Conclusion: With properly performed suture mucosa-to-mucosa hepaticojejunostomy with 75 cm long Roux-en-jejunal limb good or satisfactory results can be achieved in almost all patients with benign bile duct stricture, provided it was not performed too late before the patient develop a secondary biliary cirrhosis and portal hypertension.

Key words: bile duct stricture, reconstruction.

Dr Radoje Čolović
Institut za bolesti digestivnog sistema, KCS,
Koste Todorovića 6
11000 Belgrade

НЕУРОЛОШКИ АСПЕКТИ ЕКЛАМПСИЈА

Дејана ЈОВАНОВИЋ¹, Љиљана БЕСЛАЋ-БУМБАШИРЕВИЋ¹, Марко ЕРЦЕГОВАЦ¹,
Татјана СТОШИЋ-ОПИНЋАЛ²

1. Институт за неурологију, Клинички центар Србије, Београд; 2. Институт за радиологију,
Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Тешки облици прееклампсије и еклампсија су праћени развојем неуролошких симптома. Иако у настанку церебралног вазоспазма доминантну улогу игра пробој механизма церебралне ауторегулације, еклампсија се не сматра обичном хипертензивном енцефалопатијом, јер у њеном настанку учествују и други патогенетски механизми. Главне неуропатолошке промене су постојање мултифокалног вазогеног церебралног едема, периваскуларни мултипли микроинфаркти и петехијалне хеморагије. Клиничке манифестације захваћености мозга су конвулзије, главобоља, визуелне сметње и ређе други дискретни фокални неуролошки симптоми. Еклампсија носи висок ризик за настанак аутентичног хеморагијског или исхемичног можданог удара због чега је у евалуацији најтежих облика праћених неуролошким симптомима неопходна и допунска неуролошка дијагностика. Метода избора је компјутеризована томографија главе која код еклампсија открива мултипле хиподензне зоне у предилекционим окципитопаријеталним регионима које одговарају фокалном вазогеном едему. У циљу диференцијалне дијагнозе могу да се примене и други дијагностички поступци - преглед очног дна, магнетна резонанца главе, ангиографија или лумбална пункција. Терапија еклампсија је комплексна и захтева примену одговарајућих антихипертензива, магнезијум сулфата, антиконвулзивних и антиедематозних препарата.

Кључне речи: еклампсија, етиопатогенеза, неуролошки симптоми, компјутеризована томографија главе, мождани удар.

УВОД

Трудноћом изазвана хипертензија (ТИН) представља обољење које се у литератури спомиње под више различитих назива међу којима је најшире употребљаван прееклампсија/еклампсија. Прееклампсија означава обољење које се јавља после 24. недеље трудноће, а најкасније 48 часова по порођају у претходно здравих нормотензивних трудница. Карактерише се постојањем повишеног артеријског притиска, протеинуријом и/или патолошким едемима (1,2). Еклампсија је најтежи облик ТИН и означава је појава конвулзија или коме, које нису изазване неком коинцидентном неуролошким болешћу, код трудница које испуњавају критеријуме за прееклампсију (3). У развијенијим земљама прееклампсија се јавља у око 6-8% опште популације трудница, а код 1 од 75 трудница са тешком прееклампсијом долази до појаве еклампсије (4,5). Еклампсија се у развијенијим земљама јавља у 1 на 2-4000 трудноћа, док се у нашој средини јавља у 1 на 500-1000 трудноћа (1,4,5).

ЕТИОПАТОГЕНЕЗА ПРЕЕКЛАМПСИЈА

Етиологија прееклампсије/еклампсије још увек није позната и постоји велики број хипотеза о узроцима и патогенези настанка ове болести. На Табели 1. су приказани могући етиолошки фактори настанка прееклампсије.

О патогенези и току болести постоје мање или више прихватљиве хипотезе, али је основни етиолошки чинилац и покретач ланчаних патолошких реакција не-

познат. Настанак и развој прееклампсије је највероватније мултифакторијалан с тим да су пресудна три патогенетска фактора - појачана осетљивост на циркулушуће вазопресоре, поремећено простагландинско деловање и имунолошки фактори. Дејством ових патолошких механизма долази до појаве вазоконстрикције, фибриноидне имбибиције и оштећења ендотела, појачане васкуларне пропустљивости, појачане агрегације тромбоцита и микротробозе. Приликом ових процеса ослобађају се и деградациони продукти који даље утичу на оштећење ендотела. Сви ови процеси се одигравају како у утероплацентном крвотоку, тако и у системском васкуларном корниту мајке и доприносе хиперперфузији и хипоксији органа. Хиперперфузија постељице поново покреће све описане механизме и наставља се *circulus vitiosus* (1,3,4,6,7).

ПАТОГЕНЕЗА НЕУРОПАТОЛОШКИХ ПРОМЕНА

Матернални морталитет код еклампсија је у око 72% узрокован цереброваскуларним оштећењима (8). Основне неуропатолошке промене код еклампсије су постојање дифузног или фокалног церебралног едема, субкортикалних или петехијалних хеморагија и микроинфарктних промена у кортексу, корони радијати, базалним ганглијама и можданом стаблу. И петехијалне хеморагије и микроинфарктне промене су превасходно локализоване око артериола, прекапилара и капилара, а ређе се виде мање субарахноидне хеморагије и макроскопски уочљиви перенхимски хематоми. Поред овога, уочавају се и знаци хипоксично-исхемијског

Абнормална плацентација Абнормална трофобластна инвазија Повећана трофобластна маса Абнормална плацентна локација Имунолошка дисфункција Примарна болест примигравида Имунолошки комплекси у плаценти и другим органима Имунолошки комплекси у матерналном серуму Мултисистемска захваћеност Коагулациони поремећаји Абнормалан метаболизам простагландина Дисеминована интраваскуларна коагулација (ДИК) Тромбоцитна активација и потрошња Низак антитромбин III (АТ III) Ендотелно оштећење Цитотоксични фактори за ендотелне ћелије Повећана капиларна пермеабилност Оштећен ендотел на електронској микроскопији Повећан ниво фибронектина	Дијететски фактори Пројектински и калоријски унос Дефицијенција магнезијума, калцијума и цинка Повећан унос соли Дефицијенција есенцијалних масних киселина Ендокрини поремећаји Активирани систем ренин-ангиотензин-алдостерон Абнормални катехоламини Абнормалан метаболизам прогестерона Генетска предиспозиција Повећана инциденца код ћерки и унука Повећана инциденца код сестара Повећана инциденца код болесница са ранијом прееклампсијом Вазоспазам Сензитивност на вазоактивне супстанце Смањен плазма волумен код тешких облика болести
--	---

Табела 1. Могући етиолошки фактори за настанак прееклампије [3]

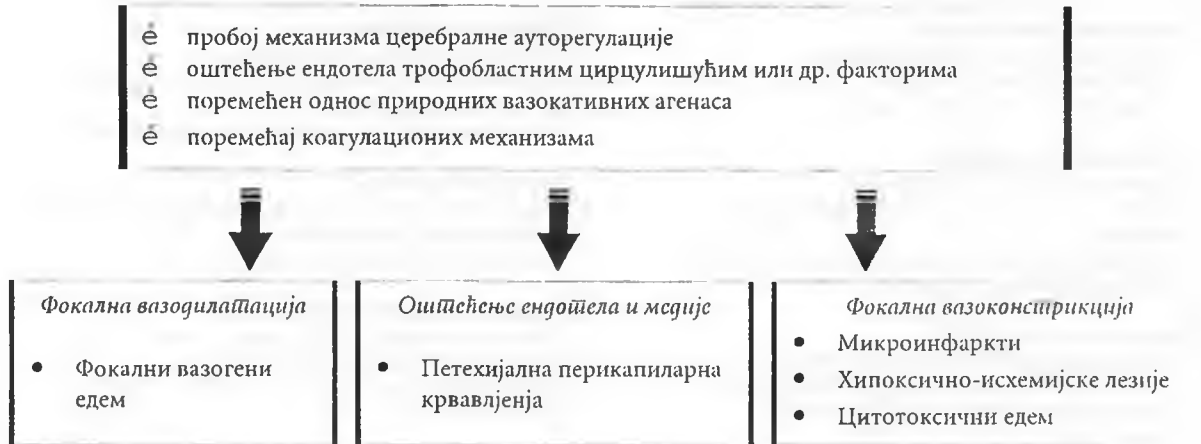
можданог оштећења (4,9,10). У зидовима крвних судова се открива фибриноидна некроза и плазматска имбибиција (9). Патоанатомске промене су најизраженије у „граничним зонама“ васкуларизације великих церебралних артерија и окципиталним регионима, али се јављају и у другим деловима мозга (4).

Мождана циркулација, као и циркулација других виталних органа, поседује механизам ауторегулације. Овај механизам модификује отпор церебралних артериола према артеријском интралуминалном притиску који је условљен величином прилива крви у мозак. У случају повећаног прилива и повећаног системског артеријског притиска (SAP) долази до вазоконстрикције артериола, а када су они снижени јавља се вазодилатација. На тај начин се церебрални перфузиони притисак и церебрални крвни проток одржавају константним и не зависе од SAP (11). Међутим, када постоје изузетно ниске или високе вредности SAP механизам церебралне ауторегулације се губи. Ово се дешава код хипертензивне енцефалопатије чији је један од специфичних облика и еклампсија. Горња граница церебралне ауторегулације је директно зависна од прегестацијских вредности SAP и обрнуто сразмерна вредностима pCO_2 (12). Тако се наводи да код жена које су пре трудноће имале артеријски притисак 120-110/70-80 mmHg горња граница церебралне ауторегулације може бити на 160-180/100-110 mmHg, а код младих жена које су пре трудноће имале крвни притисак од 90/60 mmHg до појаве еклампсије може доћи већ на 140/90 mmHg (10,12). Слично је код жена са хроничном хипертензијом код којих је горња граница ауторегулације на вишим вредностима SAP. Дакле, у случају када SAP превазиђе горњу границу церебралне ауторегулације долази до пасивне фокалне дилатације церебралних крвних судова са фокалним оштећењем хематоенцефалне баријере (НЕВ) и екстравазације серумских протеина и воде, условљавајући појаву фокалног

вазогеног едема (4,13,14). До пробоја церебралне регулације прво долази у окципиталним регионима и „граничним зонама“ васкуларизације, јер је горња граница ауторегулације у овим регионима мозга нешто нижа (12). Ултраструктурне студије су показале да систем унутрашње каротидне артерије има знатно бољу периваскуларну симпатичку инервацију од вертебробазиларног система и да зато код акутне хипертензије стимулацијом периваскуларних симпатичких нерава долази до заштите предње, али не и слабије симпатички инервисане задње циркулације (15).

У објашњењу патогенезе настанка вазогеног едема мозга оперативне су две теорије (13,14,16). Према једној теорији разлог је прогресија нормалног заштитног регулаторног одговора церебралних артерија у церебрални вазоспазам када постоје високе вредности SAP. Настали вазоспазам доводи до локалне исхемије, артериоларне некрозе и оштећења НЕВ што доводи до појаве едема. Друга, данас прихватљивија теорија говори да када дође до пробоја граница церебралне ауторегулације, поред постојећег вазоспазма церебралних крвних судова, развија се и местимична локална вазодилатација где хиперперфузија доводи до пробоја НЕВ и настанка зона фокалног едема (13,14,17). У прилогу ове друге теорије говори и налажење магнетног контраста гадолинијума у непосредној околини дилатираних артериола, али не и у околини констрикторних крвних судова (17). SPECT налази такође говоре у прилогу хиперперфузије одређених региона мозга код ових болесница (12). Највероватније да су у настанку церебралних патоанатомских промена код еклампсије истовремено оперативне обе теорије.

Истовремено, због оштећења ћелија спојница и медије артериола долази и до дијапедезе еритроцита што условљава појаву перикапиларних и петехијалних хеморагија, а могућ је и настанак већих паренхимских крвавења услед малигне хипертензије и постојања



Слика 1. Патогенеза церебралних оштећења код еклампсија

коагулопатија (9,18). Такође, због одржавања фокалне вазоконстрикције налазе се и микроинфаркти, хипоксично-исхемијске лезије и цитотоксичан едем (4,9,12,19). До наведених промена у мозгу код болесница са еклампсијом не долази само због пробоја механизма церебралне ауторегулације високим SAP већ и због оштећења ендотела које је узроковано специфичним трофобластним циркулишућим фактором, због поремећеног односа природних вазокативних агенаса и коагулационих механизма. Зато се еклампсија и не сматра обичном хипертензивном енцефалопатијом (15).

Патогенеза екламптичних конвулзија није још увек довољно јасна. Појава конвулзија се приписује тромбозитним тромбима који компромитују церебралну микроциркулацију или фокалној вазоконстрикцији која доводи до церебралне хипоксије (10). Међутим, и свака од поменутих патолошких церебралних промена може бити епилептогена и узрок конвулзија или фокалног неуролошког дефицита код еклампсија (3).

ЕКЛАМПСИЈА И МОЖДАНИ УДАР

Код већине болесница са еклампсијом прекидом трудноће долази до опоравка стања свести и повлачења углавном дискретних фокалних неуролошких дефицита. Међутим, познато је да еклампсија носи веома висок ризик за настанак аутентичног možданог удара, како хеморагичних тако и исхемијских облика (20-22). Наиме, уколико настали церебрални вазоспазам услови смањење крвног протока у одређени регион мозга испод критичних вредности или због успорења крвног протока и активације коагулационих механизма дође до развоја тромбозе *in situ*, развиће се артеријски или венски инфаркт možданог ткива са продуженим или трајним неуролошким дефицитом (23,24). С друге стране, ако код болеснице са еклампсијом и малигном хипертензијом од раније постоји васкуларна малформација или су крвни судови дифузно оштећени хроничном хипертензијом, неким дегенеративним или метаболичким процесом, вазоспазам и висок транслуминални притисак могу условити пуцање крвног суда и настанак интрацеребралних или субарахноидних хеморагија (25). Код болесница са еклампсијом,

код којих нема од раније присутних патолошких промена на крвним судовима, присуство малигне хипертензије уз истовремено постојање оштећења хемостатских механизма може да услови, уместо уобичајених петехијалних и периваскуларних микрохеморагија, појаву правих макроскопски видљивих интрацеребралних или субарахноидних хеморагија (9).

НЕУРОЛОШКЕ КЛИНИЧКЕ МАНИФЕСТАЦИЈЕ

У тежим облицима прееклампсије могу се јавити неуролошки симптоми као знак захваћености CNS. Главобоље се јављају у око 47% случајева, а могу се јавити и различите сметње вида у облику скотома, замагљености вида, губитка вида на једном или оба ока, знаци правог кортикалног слепила и визуелне халуцинације (26-28). Поред тога болеснице могу бити конфузне, дезоријентисане и поспане, а веома ретко се јавља и мањи фокални неуролошки дефицит (10).

Еклампсија је најтежи клинички облик болести који се јавља као крајњи резултат у еволуцији тешке прееклампсије те се поред свих манифестација прееклампсије одликује и појавом конвулзија (1,3). Нема прецизних предиктора на основу којих се може предвидети да ли ће и када код тешке прееклампсије доћи и до појаве конвулзија. У случају настанка конвулзија, поготову у пuerперијуму, треба разматрати и друге могуће разлоге за њихов настанак (3).

Конвулзије су најчешће типа генерализованог grand mal (ГМ) напада, али се могу јавити и парцијални једноставни или комплексни епилептични напади којима обично следи генерализовани ГМ напад (3). Најчешћа симптоматологија парцијалних напада су визуелне манифестације у виду светлих трака, тачака или комплексних визуелних халуцинација, а ређе се јављају и други облици парцијалних напада. Разлог за ове визуелне манифестације су доминантна израженост свих патоанатомских промена у окципиталним регионима (29). Код болесница са еклампсијом се могу регистровати епилептични напади из више различитих фокуса (12). Обично се јавља више напада за редом, а могуће је да се развије и епилептични статус у коме не долази до буђења болеснице између напада и тада се говори о sta-

Цереброваскуларни поремећаји Церебрални инфаркт Церебрална хеморагија Субарахноидна хеморагија Церебрална венска тромбоза Церебрални едем и малигна хипертензија Експанзивне лезије Васкуларне малформације Бенигни и малигни тумори Церебрални апсцес	Инфективне болести Вирусне болести Бактеријске болести Паразитне инфестације ХИВ Еpileпсија Токсични/метаболички поремећаји Централни стимуланси (кокаин, теофилин, и др.) Хипонатремија Хипокалцемија Хипогликемија, хипергликемија
---	---

Табела 2. Диференцијална дијагноза перипарталних конвулзија [3]

tus eclampticus. Понекада еклампсија може да се испоји дубоком комом без претходно уочљивих епилептичних напада и тада се назива eclampsia sine eclampsia (1). Rosenbaum и Maltby (1943) налазе 6 пута чешћу појаву конвулзивних поремећаја у породици болесница са еклампсијом него код болесница са прееклампијом (30).

Поред конвулзија код еклампсија се јављају и друге неуролошке манифестације. У знатном броју случајева постоји главобоља, у око 40% се јављају визуелне сметње у виду замагљености вида, хемианопсије или најчешће кортикалног слепила (10,17,28,31). Ретко се јављају други облици фокалног неуролошког дефицита (17,32). Ове болеснице су између напада често сомнолентне, конфузне и дезоријентисане, а могу да се јаве и дубљи поремећаји стања свести. Код еклампсија сви ови симптоми су пролазног карактера и нема резидуалног неуролошког дефицита, осим ако не дође до развоја аутентичног можданог удара (17,28).

НЕУРОЛОШКА ДИЈАГНОСТИКА

Офталмооскопски преглед

Промене на очном дну код прееклампија и еклампсија се виђају у око 33-43% случајева (33,34). Ретиналне хеморагије, ексудати и едем папила, који су карактеристични за хипертензивне енцефалопатије, су ретке осим код суперпонираних прееклампија/еклампија (15). Најчешће се налазе пигментације ретиналног епитела у перипапиларном и перимакуларном пределу, знаци хороидалне исхемије и ретиналне аблације (15,33). С друге стране, Jaffe и Schatz (1987) не налазе ни код једне од 31 болеснице са прееклампијом овакве промене (35). У тежим облицима прееклампија могу се видети и знаци артеријског спазма и фокалних констрикција крвних судова очног дна, а ретко се описују и ретиналне хеморагије са централним бledилом (35,36). Тешке прееклампије су врло ретко праћене постојањем едема папила и међу свим узроцима едема папила у трудноћи оне чине свега 7,4% (37).

Електроенцефалологија

Електроенцефалологија (EEG) код еклампсија показује промене у око 75-90%, а код прееклампија у око 50% случајева (38-40). EEG налаз најчешће показује

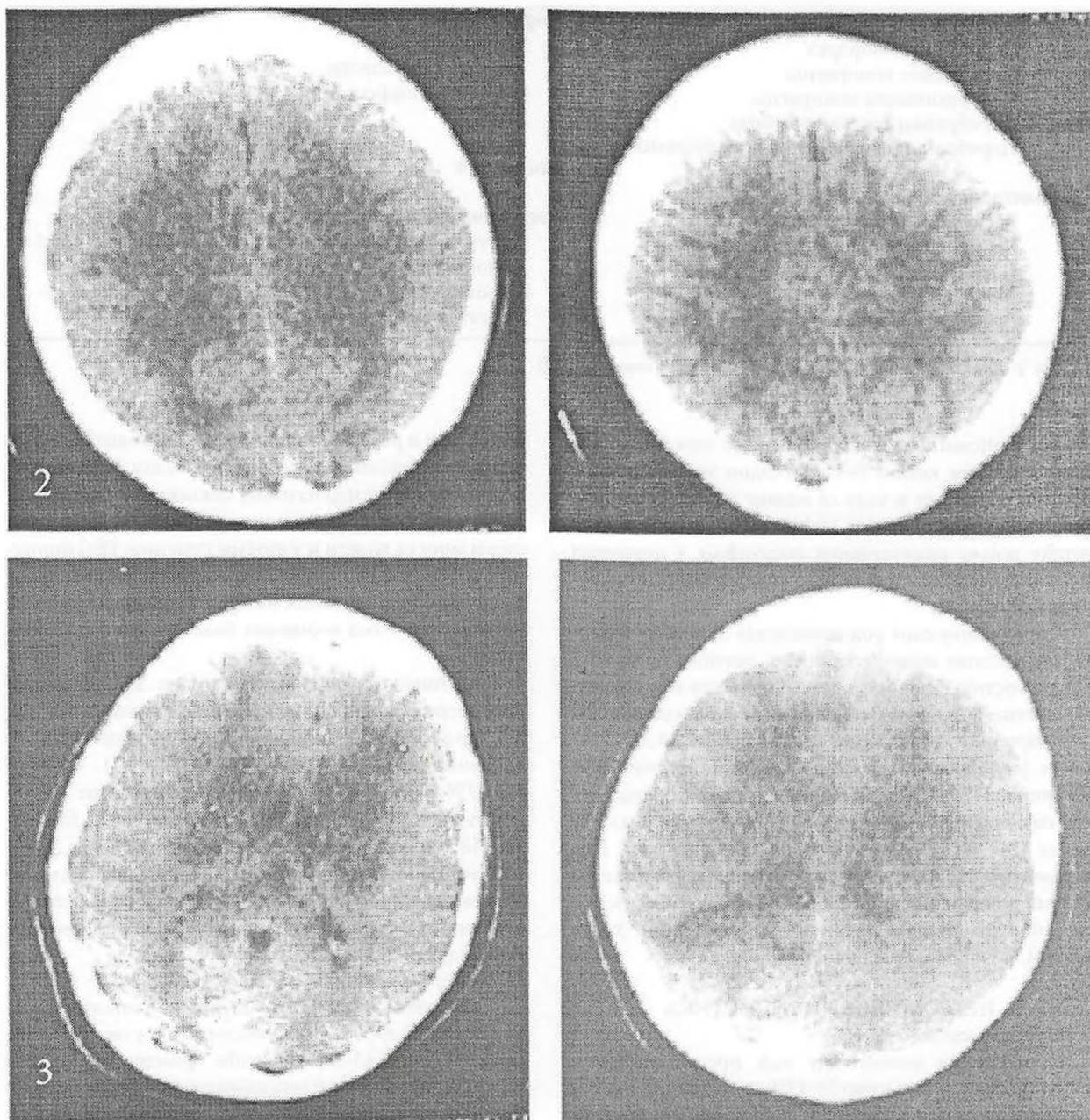
је дифузно и ређе фокално успорење основне активности или/и фокалну или генерализовану специфична активност у виду пароксизама шилака или оштрих таласа (3,39). Ове промене нису специфичне за еклампсију и могу се видети и у другим стањима. EEG промене код еклампсија су пролазног карактера и повлаче се у року од 6 недеља, али се интериктална активност може одржавати код појединих болесница и 3-6 месеци (12,39).

Позитивна корелација патолошког EEG налаза са вредностима крвног притиска није конзистентан налаз, јер су је неки аутори у својим истраживањима потврђивали, а други је нису налазили (38,41). Сибаи и сар. (1984) не налазе да постоји утицај примене $MgSO_4$ и оптималног серумског нивоа магнезијума на EEG налаз (38). Интересантан је налаз Brophy и Brophy (1991) који уочавају нормализацију EEG промена у року од 5 мин после давања 100 мг пиридоксин фосфата код болесница са еклампсијом којима је даван магнезијум сулфат (42).

Компјутеризована томографија (СТ) главе

Патолошки налаз СТ главе код еклампсија се открива код 29-83% и код прееклампија у око 20% случајева (17,34,40,43-45). Најчешће промене које се виде на урађеном КТ главе код еклампсија су транзиторни фокални хиподензитети у окципиталним и окципитопаријеталним регионима, ређе у темпоралним и фронталним регионима, церебралном кортексу или базалним ганглијама (17,34,43,46,47). Окципитопаријетални региони се сматрају предилекционим местима за настанак едема и ово објашњава честу појаву централних визуелних поремећаја код ових болесница (4,12,31). Објашњење за доминантну захваћеност ових региона је различитост симпатичке инервације васкуларних сливова (15). У овим регионима су границе церебралне ауторегулације ниже него у осталим деловима мозга због чега у њима прво долази до пробоја овог протективног механизма (12). Са увођењем нових неуроимџинг технологија постало је извесно да су ови мултифокални хиподензитети у ствари вазогени едем и омогућено је његово разликовање од исхемичних лезија (19,48).

Ове промене виђене СТом или МРом главе су пролазне и на контролним снимањима се више не региструју за разлику од правих инфарктних лезија



Слика 2. КТ налаз билатералног мултифокалног едема код болеснице G.V. са еклампсијом

Слика 3. КТ налаз билатералног мултифокалног едема код болеснице D.J. са еклампсијом

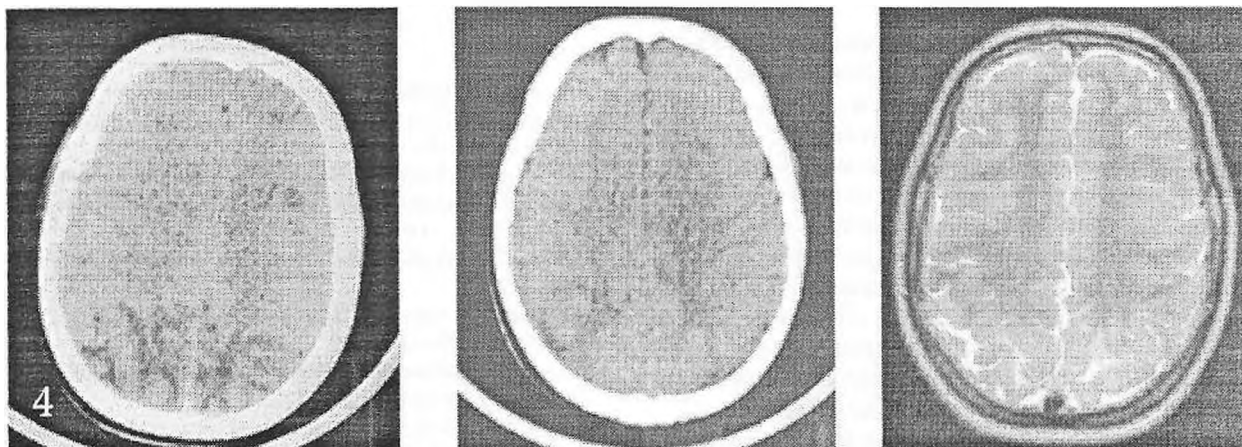
(19,43,47,49). Поред знакова едема код еклампсија се могу открити и аутентични унифокални или мултифокални интрацеребрални хематоми, чешће локализовани у окципитално-паријеталним регијама (18,50). Ређе се откривају знаци дифузног едема, церебрални инфаркти или церебралне венске тромбозе (17,51).

MR ГЛАВЕ

MR је још сензитивнија и специфичнија у приказивању промена код еклампсија. Патолошки налаз се открива код 46-100% еклампсија и у око 20-50% пре-еклампсија (17,52,53). Најчешће се налазе хипоинтензне или изоинтензне промене у T1 секвенци и хиперин-

тензне промене у T2 секвенци локализоване у окципито-паријеталним регионима, церебралном кортексу, базалним ганглијама и дубокој белој маси (17,52). Промене су реверзibilне и повлаче се у року од 10-20 дана (49).

Предност MR над CT главе код еклампсија није само у њеној нешкодљивости по плод већ и због бољег приказивања екстензивности едема, приказу праве природе лезије, већој осетљивости за дијагностику мањих промена и изодензних промена на CT главе, правог увида у период одржавања ових лезија по клиничком престанку екламптичног напада и дијагностици истих промена код пре-еклампсија када се оне и не виде CT прегледом (13,17,48,52,53).



Слика 4. КТ и МР налаз билатералног окципиталног едема код болеснице Ж.Д. са еклампсијом

Ангиографија

Код болесница са еклампсијом ангиографија приказује знаке дифузних или фокалних сегментних сужења проксималних делова великих артерија, али и њихових екстракранијалних сегмената и дисталних артерија које су варијабилно захваћене, са често изгледом типа „бројаница“ (12,54-56). Овим налазима ангиографије је недвосмислено показана улога вазоспазма у патогенези еклампсије. Сличне промене виђају се и код прееклампије, а могу се видети и код одложених постпарталних екламптичних напада (57,58). Овакав ангиографски налаз се иначе виђа код субарахноидних хеморагија, употребе симпатикомиметика, постпарталне бенигне ангиопатије, неурохируршких интервенција, затворених повреда главе, мигрена, лептоменингитиса и церебралних васкулитиса (58). Вазоспазам се код еклампсије постепено повлачи, али се фокални спазми појединих артерија могу некада видети и после више недеља (55).

SPECT

SPECT (Single Photon Emission Computerized Tomography) није рутинска дијагностичка метода и за сада се већином користи у истраживачке сврхе. У студији Нанду и сар. (1997) код свих 63 болеснице са еклампсијом је нађено снижење церебралне перфузије у „граничним зонама“ и окципито-паријеталним регионима мозга у току 48 сати после порођаја (59). Насупрот томе, појединачни прикази случајева говоре о повећаној церебралној перфузији у окципиталним регионима у току акутних симптоматских напада (13,60).

Лумбална пункција

Лумбална пункција је инвазивна, али дијагностички веома корисна метода у неурологији. Ова метода се може изводити код болесница са прееклампијом/еклампијом у циљу искључивања других обољења, а то су пре свега субарахноидна хеморагија или запаљенска обољења CNS. Код болесница са прееклампијом ликворлошки налаз је уредан, а код болесница са еклампсијом можемо наћи повећан притисак ликвора услед интракранијалне хипертензије или лако повишену протеинорахију због оштећења хематоенцефалне баријере (61). Не тако ретко може се наћи и лако ружи-

часто пребојавање ликвора или присуство мањег броја еритроцита, док је налажење изражене хеморагичне пребојеност ликвора лош прогностички знак.

ТЕРАПИЈА ЕКЛАМПСИЈА

Лечење еклампсије је превасходно домен акушера и неуролози су ретко ангажовани у њиховом збрињавању. Позив неурологу у консултацију услеђује онда када код болеснице са еклампсијом дође до појаве серије епилептичних напада или епилептичног статуса, развоја фокалног неуролошког дефицита или коме.

Циљеви лечења еклампсије су снижење крвног притиска, смањење можданог едема и контрола конвулзија, али и сачувати виталност плода и омогућити рађање живог детета. Ефикасно лечење еклампсије на првом месту подразумева прекид трудноће који се спроводи у року од неколико сати од појаве конвулзија (1). Проблем настаје када се ради о недовољној виталности и зрелости плода за екстраутерини живот.

Хипертензија

Основна мера лечења код еклампсије је снижавање крвног притиска унутар граница церебралне ауторегулације. То обично значи да SAP треба да буде снижен за око 20-25% (3). Најчешће су у употреби вазодилататори као што су диазоксид, нитријум-нитропрусид, хидралазин и нитроглицерин, а последњих година су у употреби и лабетолол и нифедипин (3,12). Ефекат диазоксида се испољава већ после 1-5 мин од IV болус ињекције и одржава се око 6 сати, али често не постиже жељену вредност SAP. С друге стране, хидралазин делује спорије, после око 20 мин, али пре постиже циљну вредност SAP. Који год од ових препарата да се примени важно је да не дође до пребрзог обарања SAP и развоја хипотензије која има изразито негативан ефекат и на мозак мајке и на плод.

Мождани едем

Примарна мера лечења едема код екламптичне хипертензивне енцефалопатије је свођење SAP у границе церебралне ауторегулације. Са регулацијом SAP долази и до повлачења можданог едема и интракранијалне хипертензије. Уколико је интракранијална хипертензија назначена услед масивног дифузног едема или настан-

ка интрацеребралне хеморагије препоручује се интубација и артефицијална хипервентилација која не само да снижава интракранијални притисак, него и повећава горњу границу церебралне ауторегулације (12). С друге стране, давање хиперосмоларног агенса као што је манитол сматра се неефикасним код вазогеног едема који настаје услед оштећења НЕВ, а може бити и опасан. Наиме, његово пролазак кроз оштећену НЕВ може погоршати церебрални вазогени едем, може довести до развоја плућног едема или бубрежног оштећења мајке, а може довести и до дехидратације фетуса (12). У лечењу едема мозга код еклампсија могли би бити ефикасни кортикостероиди као што је дексаметазон, јер се за њега зна да је ефикасан код вазогеног едема другог порекла (12). Међутим, у свакодневној пракси ни акушер ни неуролог се не одлучују за дексаметазон због постојеће малигне хипертензије и за сада нема података ни у литератури да се он даје код ових болесница.

Конвулзије

За брзу контролу конвулзија препоручује се давање бензодиазепина и то пре свега диазепам у дози од 5-10 mg i.v., а затим се наставља са континуираном инфузијом од 30 mg диазепам у 300 ml раствора брзином око 30-50 ml на час (1,3,12). У англосаксонској литератури се за даљу контролу напада препоручује фенитоин јер нема седативни ефекат и нема неповољно дејство на фетус. Даје се у дози од око 15 mg/kg ТТ I.V., са почетном дозом од 10 mg/kg и потом 2 сата касније I.V. још 5 mg/kg. Даље се наставља са дозом одржавања на 12 сати (3). Ређе се употребљава фенобарбитон и то углавном у постпарталном периоду због свог седативног ефекта.

Магнезијум сулфат

Употреба магнезијум сулфата у екламптичном нападу је емпиријског порекла. Нјему се приписује антиконвулзивно дејство које неким експерименталним истраживањима није потврђено. С друге стране, његов антихипертензивни ефекат је веома краткотрајан. Основни ефекат магнезијум сулфата је инхибиција ослобађања ацетилхолина и блокада неуромишићне спојнице. Претпоставља се да може да блокира NMDA глутаматне рецепторе или да делује као калцијумски антагониста и превенира церебралну вазоконстрикцију тако спречавајући епилептогена неуронална оштећења (3). Употреба магнезијум сулфата у лечењу екламптичних конвулзија је фаворизована од акушера, а често оспоравана од стране неуролога. Међутим, 1995. г. су објављене две студије на великом броју болесница са еклампсијом које су потврдиле значајно бољи ефекат магнезијум сулфата у односу на друге антиконвулзиве (62,63). И поред тога, неки аутори, углавном неуролози, оспоравају његов ефекат (4).

Почетна доза магнезијум сулфата је 4 г (20 ml 20% раствора) I.V. болус током 3-5 минута, а затим се наставља са 5 гр (25 ml 20% раствора) на сваких 4-6х I.V., I.M. или у континуираној I.V. инфузији (1,2). Интравенско давање носи ризик од предозирања лека што може довести до хипотоније, хипорефлексије, парализе дисања и срчаног застоја, док је интрамускуларно давање болно и може довести до појаве апсцеса (1,3).

ЛИТЕРАТУРА

1. Jovanović R., Djukić M.: Hipertenzija u trudnoći. U: Opstetricija, Urednik: Dimlović D., Izd: NIU Sluzbeni list Jugoslavije, Beograd, 1996, str. 898-912.
2. Pervulov M., Šulović V.: Hipertenzija i trudnoća. U: Patologija trudnoće, Urednik: Šulović V., Medicinska kwiga, Beograd-Zagreb, 1989, str. 182-204.
3. Kaplan P.W., Repke J.T.: Eclampsia. *Neurol Clin* 1994; 12(3):565-582.
4. Kaplan P.W.: Neurologic issues in eclampsia. *Rev Neurol (Paris)* 1999; 155(5):335-341.
5. Sawle V.G., Ramsey M.M.: The neurology of pregnancy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64:717-725.
6. Mandić-Marković V.: Faktori rizika za hipertenziju u trudnoći, Magistarski rad, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, 1999.
7. Pipkin F.B.: Fortnightly Review: The hypertensive disorders of pregnancy. *BMJ* 1995; 311:609-613.
8. Lopez-Liera M.M.: Complicated eclampsia, Fifteen years experience in a referral medical center, *Am J Obstet Gynecol*, 1982, 142:28.
9. Richards A., Graham D., Bullock R.: Clinicopathological study of neurological complications due to hypertensive disorders of pregnancy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51:416-421.
10. Royburt M., Seidman D.S., Serr D.M., Mashach S.: Neurologic involvement in hypertensive disease of pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1991; 46(10):656-664.
11. Strandgaard S., Paulson O.B.: Cerebral autoregulation. *Stroke* 1984; 15(3):413-416.
12. Donaldson J.O.: Eclampsia. In: Neurological complications of pregnancy, Ed. by Devinsky O., Feldmann E., and Hamline B., New York: Raven Press Ltd. 1994, p. 25-33.
13. Schwartz R.B., Jones K.M., Kalina P., Bajakian R.L., Mantello M.T., Garada B., Holman B.L.: Hypertensive encephalopathy: findings on CT, MR imaging, and SPECT imaging in 14 cases. *AJR.Am.J.Roentgenol.* 1992; 159:379-383.
14. Hauser R.A., Lacey D.M., Knight M.R.: Hypertensive encephalopathy. Magnetic resonance imaging demonstration of reversible cortical and white matter lesions. *Arch Neurol* 1988; 45:1078-1083, 1988.
15. Easton J.D. Severe preeclampsia/eclampsia: Hypertensive encephalopathy of pregnancy? *Cerebrovasc.Dis.* 1998; 8:53-58.
16. Sebire G., Husson B., Lasser C., Tardieu M., Dommergues J.P., Landrieu P.: Encephalopathy induced by arterial hypertension: clinical, radiological and therapeutical aspects. *Arch Pediatr* 1995; 2(6):513-518.
17. Dahmus M.A., Barton J.R., Sibai B.M.: Cerebral imaging in eclampsia: magnetic resonance imaging versus computed tomography. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1992; 167:935-941.
18. Drislane F.W., Ay-Ming Wang: Multifocal cerebral hemorrhage in eclampsia and severe preclampsia. *J Neurol* 1997; 244(3):194-198.
19. Schaefer P.W., Buonanno F.S., Gonzalez R.G., Schwamm L.H.: Diffusion-weighted imaging discriminates between cytotoxic and vasogenic edema in a patient with eclampsia. *Stroke* 1997; 28:1082-1085.
20. Kittner S.J., Stern B.J., Feeser B.R., Hebel R., Nagey D.A., Buchholz D.W., Earley C.J., Johnson C.J., Macko R.F., Sloan M.A., Witvuk R.J., Wozniak M.A.: Pregnancy and the risk of stroke. *N.Engl.J.Med.* 1996; 335:768-774.
21. Simolke G.A., Cox S.M., Cunningham F.G.: Cerebrovascular accidents complicating pregnancy and the puerperium. *Obstet.Gynecol.* 1991; 78:37-42.
22. Lanska D.J., Kryscio R.J.: Stroke and intracranial venous thrombosis during pregnancy and puerperium. *Neurology* 1998; 51(6):1622-1628.
23. Leys D., Lamy C., Lucas C., Henon H., Pruvo J.P., Codaccioni X.,

- Mas, J.L.: Arterial ischemic strokes associated with pregnancy and puerperium. *Acta Neurol Belg.* 1997; 97:5-16.
24. Wilterdink J.L., Easton, J.D.: Cerebral ischemia. In: *Neurological complications of pregnancy*, Editors: Devinsky O., Feldmann E. and Hainline B. Ed.: Raven Press Ltd, New York, 1994, p. 1-11.
25. Wilterdink J.L., Feldmann, E.: Cerebral Hemorrhage. In: *Neurological complications of pregnancy*, Editors: Devinsky O., Feldmann E., and Hainline B. Ed: Raven Press Ltd., New York, 1994, p. 13-23.
26. Belfort M.A., Saade G.R., Grunewald C., Dildy G.A., Abedejios P., Herd J.A., Nisell H.: Association of cerebral perfusion pressure with headache in women with pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106(8):814-821.
27. Kesler A., Kaneti H., Kidron D.: Transient cortical blindness in preclampsia with indication of generalized vascular endothelial damage. *J Neuroophthalmol* 1998; 18(3):163-165.
28. Cunningham F.G., Fernandez C.O., Hernandez C.: Blindness associated with preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172(4 Pt 1):1291-1298.
29. Plazzi G., Tinuper P., Cerullo A., Provini F., Lugaresi E.: Occipital lobe epilepsy: a chronic condition related to transient occipital lobe involvement in eclampsia. *Epilepsia* 1994; 35(3):644-647.
30. Rosenbaum M., Maltby G.L.: Cerebral dysrhythmia in relation to eclampsia. *Arch Neurol Psychiatr*, 1943, 49:204.
31. Duncan R., Hadley D., Bone I., Symonds E.M., Worthington B.S., Rubin P.C.: Blindness in eclampsia: CT and MR imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52(7):899-902.
32. Thomas S.V.: Neurological aspects of eclampsia. *J Neurol Sci* 1998; 155(1):37-43.
33. Saito Y., Tano Y.: Retinal pigment epithelial lesions associated with choroidal ischemia in preeclampsia. *Retina*. 1998; 18:103-108.
34. Jovanović D.: Etiologija i diferencijalna dijagnoza cerebrovaskularnih poremećaja u graviditetu i puerperijumu, Doktorska disertacija, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, 2000.
35. Jaffe G., Schatz H.: Ocular manifestations of preeclampsia. *Am.J.Ophthalmol.* 1987; 103:309-315.
36. Capoor S., Goble R.R., Wheatley T., Casswell A.G.: White-centered retinal hemorrhages as an early sign of preeclampsia. *Am.J.Ophthalmol.* 1995; 119:804-806.
37. Deev A.S., Burshinov A.O., Zakharushkina I.V., Karpikov A.V.: Congestive optic nerve disks in pregnant women. *Vestn.Oftalmol.* 1993; 109:24-26.
38. Sibai B.M., Spinnato J.A., Watson D.L., Lewis J.A., Anderson G.D.: Effect of magnesium sulfate on electroencephalographic findings in preeclampsia-eclampsia. *Obstet.Gynecol.* 1984; 6(2):261-266.
39. Thomas S.V., Somanathan N., Radhakumari R.: Interictal EEG changes in eclampsia. *Electroenceph.clin.Neurophysiol.* 1995; 94:271-275.
40. Moodley J., Bobat S.M., Hoffman M., Bill P.L.: Electroencephalogram and computerised cerebral tomography findings in eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100(11):984-988.
41. Jost H.: Electroencephalographic records in relation to blood pressure changes in eclampsia, *Am J Med Sci*, 1948, 216:57.
42. Brophy E., Brophy M.H.: Pyridoxal phosphate normalization of the EEG in eclampsia. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1991; 79(36P).
43. Thomas S.V., Somanathan N., Radhakumari R.: Reversible non enhancing lesions without focal neurological deficits in eclampsia. *Indian J Med Res* 1996; 103:94-97.
44. Naidu K., Moodley J., Corr P., Hoffmann M.: Single photon emission and cerebral computerised tomographic scan and transcranial Doppler sonographic findings in eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104(10):1165-1172.
45. Milliez J., Dahoun A., Boudraa M.: Computed tomography of the brain in eclampsia. *Obstet.Gynecol.* 1990; 75(6):975-980.
46. Chassoux F., Meary E., Oswald A.M., Koziak M., Devaux B., Mender J.F., Mas, J.L.: Eclampsia in the late postpartum. Contribution of x-ray computed tomography and magnetic resonance imaging. *Rev Neurol* 1992; 148(3):221-224.
47. Manfredi M., Beltramello A., Bongiovanni L.G., Polo A., Pistola L., Rizzuto N.: Eclamptic encephalopathy: imaging and pathogenetic considerations. *Acta Neurol Scand* 1997; 96(5):277-282.

NEUROLOGICAL ASPECTS OF ECLAMPSIA

Dejana JOVANOVIĆ¹, Ljiljana BESLAC-BUMBASIREVIĆ¹, Marko ERCEGOVAC¹, Tatjana STOSIC-OPINCAL²

1. Institute of Neurology, Clinical Center of Serbia, Belgrade; 2. Institute of Radiology, Clinical Center of Serbia, Belgrade.

Abstract: The difficult types of preeclampsia and eclampsia are presented with the neurological symptoms. The break of cerebral autoregulation mechanism plays the most important role in pathogenesis of cerebral vasospasm. Nevertheless, eclampsia isn't just an ordinary hypertensive encephalopathy because other pathogenic mechanisms are involved in its appearance. The main neuropathologic changes are multifocal vasogenic edema, perivascular multiple microinfarctions and petechial hemorrhages. Neurological clinical manifestations are convulsions, headache, visual disturbances and rarely other discrete focal neurological symptoms. Eclampsia is a high-risk factor for onset of hemorrhagic or ischemic stroke. This is a reason why neurological diagnostic tests are sometimes needed. The method of choice for evaluation of complicated eclampsia is computerized brain topography that shows multiple areas of

hypodensity in occipitoparietal regions. These changes are focal vasogenic cerebral edema. For differential diagnosis of eclampsia and stroke other diagnostic methods can be used - fundoscopic exam, magnetic resonance brain imaging, cerebral angiography and cerebrospinal fluid exam. The therapy of eclampsia considers using of magnesium sulfate, antihypertensive, anticonvulsive and antiedematous drugs.

Key words: eclampsia, etiopathogenesis, neurological symptoms, computerized brain tomography, stroke.

Dr Jovanovic Dejana
Institut za neurologiju KCS
Dr Subotica 6
11000 Beograd
E-mail: dejanaj@eunet.yu

48. Sengar A.R., Gupta R.K., Dhanuka A.K., Roy R., Das K.: MR imaging, MR angiography and MR spectroscopy of the brain in eclampsia. *Am J Neuroradiol* 1997; 18(8):1485-1490.
49. Schwaighofer B.W., Hesselink J.R., Healy M.E.: MR demonstration of reversible brain abnormalities in eclampsia. *J Comput Assist Tomogr* 1989; 13(2):310-312.
50. Colosimo C.J., Fileni A., Moschini M., Guerrini P.: CT findings in eclampsia. *Neuroradiology* 1985; 27(4):313-317.
51. Dunn R., Lee W., Cotton, D.B.: Evaluation by computerized axial tomography of eclamptic women with seizures refractory to magnesium sulfate therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155:267-268.
52. Digre K.B., Varner M.W., Osborn A.G., Crawford S.: Cranial magnetic resonance imaging in severe preeclampsia vs eclampsia. *Arch Neurol* 1993; 50(4):399-406.
53. Morriss M.C., Twickler D.M., Hatab M.R., Clarke G.D., Peshock R.M., Cunningham F.G.: Cerebral blood flow and cranial magnetic resonance imaging in eclampsia and severe preeclampsia. *Obstet. Gynecol.* 1997; 89(4):561-568.
54. Lewis L.K., Hinshaw D.B.J., Will A.D., Hasso A.N., Thompson J.R.: CT and angiographic correlation of severe neurological disease in toxemia of pregnancy. *Neuroradiology* 1988; 30(1):59-64.
55. Kanayama N., Nakajima A., Maehara K., Halim A., Kajiura Y., Isoda H., Masui T., Terao T.: Magnetic resonance imaging angiography in a case of eclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 1993; 36(1):56-58.
56. Trommer B.L., Homer D., Mikhael M.A.: Cerebral vasospasm and eclampsia. *Stroke* 1988; 19(3):326-329.
57. Ito T., Sakai T., Inagawa S., Utsu M., Bun T.: MR angiography of cerebral vasospasm in preeclampsia. *Am J Neuroradiol* 1995; 16(6):344-346.
58. Call, G.K., Fleming, M.C., Sealfon, S., Levine, H., Kistler, J.P., and Fisher, C.M. Reversible cerebral segmental vasoconstriction. *Stroke* 19(9):1159-1170, 1988.
59. Naidu K., Moodley J., Corr P., Hoffmann M.: Single photon emission and cerebral computerised tomographic scan and transcranial Doppler sonographic findings in eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104(10):1165-1172.
60. Akutsu T., Sakai F., Hata T., Iizuka T., Tazaki, Y.: Neurological and neuroimaging studies of eclampsia. *Rinsho Shinkeigaku* 1992; 32(7):701-707.
61. Fish S.A., Morrison J.C., Bucovaz E.T. et al.: Cerebral spinal fluid studies in eclampsia, *Am J Obstet Gynecol*, 1972, 112:502-512.
62. Lucas L., Leveno K., Cunningham G.: A comparison of magnesium sulfate with phenytoin for the prevention of eclampsia, *N Engl J Med*, 1995, 333:201-205.
63. The Eclampsia Trial Collaborative Group: Which anticonvulsant for women with eclampsia?, *Lancet* 1995, 45:1455-1463.

АДХЕЗИОНИ МОЛЕКУЛИ У ВИЛМСОВОМ ТУМОРУ (I ДЕО)

Гордана БАСТА-ЈОВАНОВИЋ¹, Сања РАДОЈЕВИЋ¹, Славиша ЂУРИЧИЋ²

1. Институт за патологију Медицинског факултета у Београду;

2. Институт за здравствену заштиту мајке и детета Србије "Др Вукан Чупић"

КРАТАК САДРЖАЈ: Адхезиони молекули су гликопротеини који имају ванћелијски, трансмембрански и интрацитоплазматски део, а њихова основна улога се огледа у интеракцији између ћелија у ткиву са једне и између ћелија и матрикса са друге стране. Они имају своје место у одржавању интегритета туморског ткива, диференцијацији, пролиферацији, апоптози и метастазирању туморских ћелија. Како се о њиховом откривању и значају у случајевима Wilms-овог тумора мало зна, ми смо желели да сакупимо и објединимо до сада познате налазе, који би били од значаја за боље разумевање природе овог тумора и његово успешније лечење. Утолико пре што је позната чињеница да се у 15% Wilms-ових тумора налази мутација б-катенина, што указује да поремећај у Wnt сигналном путу игра важну улогу у настанку неких типова Wilms-овог тумора.

Кључне речи: Wilms-ов тумор, адхезиони молекули, интегрини, селектини, имуноглоблинска супергенска фамилија, кадхерини, катенини

Wilmsov тумор је ембрионални тумор бубрега који настаје из метанефричког бластема. Као најчешћи солидни тумор у дечијем узрасту са годишњом учесталошћу од 6-7% малигних тумора дечијег доба, заступљен је поједнако код оба пола, а јавља се најчешће као спорадичан, унилатералан тумор. У ретким случајевима у око 7% може се развити билатерално, док се још ређе јавља као фамилијарно обољење код 1% [1].

Хистолошки тумор је по правилу трокомпонентан и састоји се од бластемских, епителних и стромалних ћелија. У различитим случајевима испољава се преминација појединих компоненти тако да се описују двокомпонентни или чак монокомпонентни типови овога тумора, што је од већине истраживача критиковано с обзиром да у сваком случају постоје, макар минимално заступљене, све три компоненте. Тумор се састоји од бластемског ткива које гради гнезда или траке опкољене мезенхимом. У већем броју могу се наћи незрели, абортивни каналићи окружени вретенастим ћелијама строма (саркоматоидни тип). У ткиву тумора такође се налазе гломерули и „гломерул лике“ (гломерулоидне) формације које су састављене од малигних ћелија. Поред описаних елемената могу се наћи и попречно пругаста и глатка мишићна влакна, везивно, фиброзно ткиво, хрскавица, кост, масно ткиво, као и огњишта некрозе у којима се налазе холестеролски кристали и липидне макрофаге.

Како адхезиони молекули играју средишњу улогу у интеракцији између ћелија у ткиву са једне и између ћелија и матрикса са друге стране, имају своје место у одржавању интегритета туморског ткива, диференцијацији, пролиферацији, апоптози и метастазирању туморских ћелија.

Постоји неколико фамилија адхезионих молекула који су битни за процес адхезије а то су : интегрини,

селектини, кадхерини и чланови имуноглобулинске суперген фамилије.

ИНТЕГРИНИ

Интегрини су хетеродимерни протеини. Састоје се од нековалентно повезаних алфа и бета субјединица. До сада је идентификовано 8 различитих ланаца бета и 14 ланаца алфа интегрини. Свака субјединица има свој ванћелијски, трансмембрански и унутарцитоплазматски део [2,3].

За ванћелијски део неких интегрини везују се протеини као што су : колаген, ламинин и фибронектин. Интегринска молекула распознаје RGD секвенцу (секвенца аргинин-глицин-аспартат) полипептидних ланаца који се налазе у саставу различитих молекула базалне мембране и специфично се везује за њих, одржавајући на тај начин интегритет базалне мембране.

Активација интегринског молекула доводи до конформационе промене његовог унутарћелијског дела. На тај начин се одржава одређени облик ћелије, омогућава се функционално просторно поларизовање ћелијске мембране променом активности протеина који имају улогу јонских канала или ензима, као и транскрипција гена и транслација на рибозомима ослобађањем синтетисаног материјала у екстрацелуларни простор.

Испитивања су показала да су интегрини, поред других адхезионих молекула, имају велики значај за раст, инвазивност и метастазирање тумора на тај начин што учествују у сложеним променама у интеракцији између ћелија и екстрацелуларног матрикса као и међу самим ћелијама.

Интегрини су идентификовани на готово свим ћелијама а у бубрегу је њихово присуство доказано на различитим структурама. Различити молекули инте-

рина идентификовани су на ћелијама бубрега са различитом дистрибуцијом, при чему исте врсте интегрина могу имати различите функције.

Доминантни интегрин који је присутан на ћелијама проксималних и дисталних бубрежних каналића је α -6 β -1 интегрин који представља рецептор за ламинин. На дисталним тубуларним ћелијама налази се и интегрин β -3 који је такође рецептор за ламинин, док се на ћелијама проксималних каналића детектује дискретно присуство α -V подјединице која се везује за фибронектин и колаген.

Интегрин α -6 β -1 игра битну улогу у морфогенези бубрега. Доказано је да су ланци ламинина А неопходни за процес преласка недиферентованог мезенхима из уретеричног пупољка у поларизоване ћелије бубрежних ланалића. Овај процес се одвија за мање од 36 часова. Испитивања су показала да ремећење адхезије ћелија за ланац ламинина А са интегринским антителима анти- α -6, као и са антителима на ламинин А, спречава тубулогенезу [4,5]. Из овога произилази да су интегрини од великог значаја за настанак Wilms-овог тумора који се управо карактерише незрелим бластемским ткивом.

СЕЛЕКТИНИ

Селектини су адхезионе молекуле које су откривене у мембранама ћелија и то на тромбоцитима, ендотелним ћелијама и леукоцитима. То су гликопротеини разврстани у три фамилије : тромбоцитни Р-селектин (CD 62P), ендотелијални Е-селектин (CD 62E) и леукоцитни L-селектин (CD 62L), који имају улогу да омогуће везивање тромбоцита, полиморфонуклеарних леукоцита и моноцита за активирани ендотел, као и леукоцита за активирани тромбоцит путем угљенохидратне компоненте сијалинске киселине која је експримирана на гликопротеинима на ћелијској површини. Експресија селектина у зависности је са концентрацијом цитокина у ћелијском окружењу. Цитокини као што су IL-1 и TNF- α индукују експресију Р и N-селектина на ендотелијалним ћелијама. TGF- β брзо повећава ниво експресије L-селектина на леукоцитима, али смањује експресију Е-селектина од стране ендотелних ћелија [6]. Солубилни Е-селектин је откривен у серуму здравих и болесних особа. Повећане концентрације циркулишућег Е-селектина се могу открити у неких болесника са обољењима бубрега. Међутим, још увек је нејасно колики је значај повишених вредности Е-селектина у болестима бубрега и не зна се да ли праћење његове концентрације може бити показатељ болести.

Е-селектин је неизоставно одсутан у свим структурама нормалног бубрега.

ИМУНОГЛОБУЛИНСКА СУПЕРГЕНСКА ФАМИЛИЈА

Бројни клинички и експериментални радови показали су да у патогенези бубрежних болести веома важну улогу има пет чланова имуноглобулинске супергенске фамилије [7]: интерцелуларни адхезиони молекули 1, 2 и 3 (ICAM-1, 2, 3), васкуларни ћелијски адхезиони молекули (VCAM-1) и тромбоцитни ендоте-

лијални адхезиони молекул 1 (PECAM-1). Молекули ICAM се међусобно разликују у начину на који су смештени на ћелијама. Такође се показало да је њихова експресија различита после дејства различитих цитокина.

ICAM-1 (CD 45) је моћан адхезиони молекул који се налази на ћелијама хематопоезног и нехематопоезног порекла. Његова експресија се драстично повећава након дејства неких врста цитокина. Испитивања су показала да различите врсте ћелија након дејства истог цитокина могу да испоље сасвим различиту експресију ICAM молекула [8,9]. Важно је напоменути да интеракција између ICAM-1 и интегрина α -1 има помоћну улогу у многим имунолошким и запаљенским процесима као што су презентација антигена Т ћелијама, лимфоцитна цитотоксичност и екстравазација леукоцита.

ICAM-2 (CD 102) се налази на хематопоетским ћелијама као што су лимфоцити Т и Б, моноцити и на ендотелним ћелијама.

ICAM-3 (CD w50) се налази у високом степену на мирујућим лимфоцитима, моноцитима и неутрофилним леукоцитима, али за разлику од молекула ICAM-1 и ICAM-2 нема га на ендотелним ћелијама. Верује се да има улогу у започињању имуног одговора.

КАДХЕРИНИ

Кадхерини су породица адхезионих молекула који обављају калцијум зависну интерцелуларну адхезију. То су гликопротеини молекулске масе 120-140 кД, а састоје се из великог екстрацелуларног дела, једног хидрофобног трансмембранског региона и цитоплазматског репа. На дугачком екстрацелуларном делу налазе се места на којима се везује калцијум, а на унутрашњем, цитоплазматском делу налазе се места на којима се припајају катенини.

Доказано је неколико врста кадхерина: Е-кадхерин (уворорулин или L-CAM), који се налази у зони адхеренс зрелих епителних ћелија, N-кадхерин (A-CAM), који се налази на зрелим ћелијама нервног и мишићног ткива, Р-кадхерин на ћелијама плаценте и епидермиса, М-кадхерин на миогеним ћелијама, Р-кадхерин на незрелим висцералним епителним ћелијама гломерула [10].

Код одраслих особа готово све епителне ћелије експримирају Е и Р кадхерин. Е кадхерин је равномерно распоређен кроз епителне слојеве, док је Р кадхерин више сконцентрисан у базалним слојевима ћелија. N-кадхерин се налази на проксималним тубуларним епителним ћелијама нормалног бубрега одраслих особа [11]. Е-кадхерин се налази у епителу дисталних бубрежних каналића. Ни једна врста кадхерина није присутна на зрелим гломеруларним епителијалним ћелијама нормалног бубрега у одраслог човека. Међутим, на незрелим висцералним епителним ћелијама гломерула присутан је Р-кадхерин, што би могло бити од значаја за разумевање промена код Wilms-овог тумора.

Кадхерин-везујући протеини, чијим се посредством кадхерини везују за цитоскелет су **катенини**.

Кадхерин-катенин комплекс везује актинске компоненте цитоскелета. Са анкирином и фодрином као периферним компонентама актинских микрофиламената кадхерини такође формирају комплексе. Постоји неколико врста катенина који су обележени као а, б, ц, д [12]. Ови молекули се, заједно са молекулним кадхерином, налазе у зони адхеренс епителних ћелија и учествују у формирању међућелијских веза.

Алфа катенин, протеин молекулске масе 102 кД, омогућава успостављање веза између кадхерина и бета-катенина. Без а-катенина ћелије не остварују чврсте везе, упркос експресији кадхерина. Стога је интеракција а-катенина, везивање комплекса кадхерин-катенин за актински цитоскелет од велике важности за остваривање пуне функције и активности кадхерина.

Бета-катенин је протеин молекулске масе 92 кД који има важну улогу у ћелијско-ћелијској адхезији, провођењу сигнала тако што активира Wnt пут који је значајан за контролу експресије гена ћелијског понашања, ћелијске адхезије и ћелијске поларности и делује у комбинацији са другим сигналним путевима, као и улогу у интеракцији са аксином и APC (аденоматоус полипосис цоли) протеином и то у свом слободном цитоплазматском облику. Испитивања су показала да све три врсте интеракције имају важну улогу како у морфогенези и одржавању структуре ткива, тако и у процесу туморогенезе па отуда и значај испитивања б-катенина у Wilms-овом тумору као и туморима уопште.[13].

Гама/катенин (плакоглобин) је гликопротеин који делује првенствено као тумор-супресор. Он учествује у истим реакцијама као б-катенин, али се по неким реакцијама од њега ипак разликује. За разлику од б-катенина, ц-катенин потискује туморогенезу ћелија

које или поседују, или им недостаје кадхерин-катенин комплекс. Према неким тумачењима плакоглобин се такмичи са б-катенином за цитоплазматске партнере који учествују у формирању спојних веза (као што су а-катенин и кадхерин). Према другим тумачењима која се односе на трансактивацију, плакоглобин-LEF-комплекс (ген) када се активира потискује тумор.

У литератури нема већег броја радова у којима се публикују резултати испитивања детекције адхезионих молекула у случајевима Wilms-овог тумора, што би свакако било од значаја за боље разумевање природе овог тумора и његово успешније лечење. Утолико пре што је позната чињеница да се у 15% Wilms-ових тумора налази мутација б-катенина [14], што указује да поремећај у Wnt сигналном путу игра важну улогу у настанку неких типова Wilms-овог тумора.

ЛИТЕРАТУРА

1. Beckwith BJ: New developments in the pathology of Wilms tumor. *Pediatr Oncol* 1997, 15(2): 153-162.
2. Hemlar ME: VLA proteins in the integrin family: structures functions and their role on leukocytes. *Annu Rev Immunol* 1990, 8: 831-852.
3. Hynes RO: Integrins: versatility, modulation, and signalling in cell adhesion. *Cell* 1992, 69: 11-25.
4. Guan J-L, Shalloway D: Regulation of focal adhesion-associated protein tyrosine kinase by both cellular adhesion and oncogenic transformation. *Nature* 1992, 358: 690-2.
5. Droz D, Patey N, Paraf F, et al: Composition of extracellular matrix and distribution of cell adhesion molecules in renal cell tumors. *Lab Invest* 1994, 71: 710-718.
6. Gamble JR, Khew-Goodall Y, Vadas MA: Transforming growth factor- β inhibits E-selectin expression on human endothelial cells. *J Immunol* 1993, 150: 4494-4503.

ADHESION MOLECULES IN WILMS TUMOR (PART I)

Gordana BASTA-JOVANOVIĆ¹, Sanja RADIVOJEVIĆ¹, Slaviša ĐURIŠIĆ²

1. Institute of Pathology, University School of Medicine, Belgrade; 2. Institute for Health Protection of Mother and Child "Dr Vukan Čupić"

ABSTRACT: Adhesion molecules are glycoproteins which have extracellular, transmembranous and intracytoplasmatic part. They show their basic role is in cell interaction in the tissue on one side and between cells and matrix on the other side. They have an important role in stable integrity of tumor tissue, as well as in differentiation, proliferation, apoptosis and metastatic spread of tumorous cells. Since there is very little known facts about adhesion molecule detection and about its significance in Wilms tumor, our intention was to collect all known achievements which could be of importance for better understanding of tumors nature and successful treatment. Especially because of well known fact that in 15% Wilms

tumors there are b-catenin mutations, which indicates that there is a disorder in Wnt signal pathway that plays an important role in Wilms tumor genesis.

Key words: Wilms tumor, adhesion molecules, integrins, selectins, immunoglobulin supergen family, cadherins, catenins

Dr Gordana Basta-Jovanović
Takovska 21
11000 Beograd

7. Basta-Jovanovic G., et al: Adhesion molecule expression in transplanted kidneys. Book of abstracts, XVI th European Congress of Pathology, Budapest 1996.
8. Wuthrich RP, Jevnikar AM, Takey F, et al: Intercellular adhesion molecule-1 expression is upregulated in autoimmune murine lupus nephritis. *Am J Pathol* 1990, 136: 441-450.
9. Wuthrich RP: Intercellular adhesion molecules and vascular cell adhesion molecule-1 and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 1992, 3: 1201-1211.
10. Goto S, Yaoita E, Matsunami H, et al: Involvement of R-Cadherin in the early stage of glomerulogenesis. *J Am Soc Nephrol* 1998, 9(7): 1234-1241.
11. Biddlestone LR, Fleming S: Morphological evidence that A-CAM is a major intercellular adhesion molecule in human kidney. *J Pathol* 1991, 164: 9-15.
12. Ho C, Zhou J, Medine M, et al: Delta-catenin is a nervous system-specific adherens junction protein which undergoes dynamic relocalization during development. *J Comp Neurol* 2000, 420 (2): 261-276.
13. Khurmsky J, Shtutman M, Ben-Ze'ev A: Plakoglobin and beta-catenin protein interactions, regulation and biological roles. *J Cell Science* 2000, 113: 3127-3139.
14. Maiti S, Alam R, Amos CI, and Huff V: Frequent association of b-catenin and WT1 mutations in Wilms tumors. *Cancer Research* 2000, 60(22): 6288-6292.

АДХЕЗИОНИ МОЛЕКУЛИ У WILMS-ОВОМ ТУМОРУ : ЕКСПРЕСИЈА И ЗНАЧАЈ БЕТА-КАТЕНИНА (II ДЕО)

Гордана БАСТА-ЈОВАНОВИЋ¹, Сања РАДОЈЕВИЋ¹, Славиша ЂУРИЧИЋ², Марина САВИН³, Стево ШКОДРИЋ¹, Гордана БУЊЕВАЧКИ², Јован ХАЏИ-ЂОКИЋ³, Вида НЕШИЋ³

1. Институт за патологију Медицинског факултета у Београду; 2. Институт за здравствену заштиту мајке и детета Србије "Др Вукан Чупић"; 3. Институт за нефрологију и урологију КБЦ Србије

КРАТАК САДРЖАЈ: Бета-катенин је гликопротеин који има важну улогу ћелијско-ћелијској адхезији, у проводјењу сигнала и у регулацији експресије гена и у интеракцији са аксином и APC (аденоматоус полипосис коли). Позната је његова улога као онкогена у неколико типова карцинома у хуманој популацији. Као протоонкоген је највероватније укључен у туморогенезу Wilms-овог тумора. Данас је познато да се у 15% Wilms-ових тумора налази мутација β -катенина, што указује да поремећај у Wnt сигналом путу игра важну улогу у настанку неких типова Wilms-овог тумора. Циљ нашег рада је био да испитамо експресију β -катенина у ћелијама Wilms-овог тумора, да је упоредимо са експресијом у нормалном бубрежном ткиву и да испитамо да ли постоји корелација између његове експресије у тумору са туморским стадијумом, хистолошким типом и/или прогностичком групом.

Кључне речи: Wilms-ов тумор, адхезиони молекули, β -катенин

Бета-катенин је гликопротеин молекулске масе 92 кД. У почетку се сматрало да β -катенин има једино улогу у ћелијско-ћелијској адхезији. Касније су уочене и друге функције које β -катенин може имати у ћелији као што је централна улога у провођењу сигнала и регулација експресије гена. β -катенин и његов хомолог γ -катенин (плакоглобин) ступају у три врсте интеракција: интеракције са кадхеринима у везним спојевима, интеракције у нуклеусу где се везују за транскрипционе факторе и стимулишу експресију гена интеракција слободног цитоплазматског β -катенина са аксином и APC (adenomatous polyposis coli) протеином. Испитивања су показала да све три врсте интеракције имају важну улогу како у морфогенези и одржавању структуре ткива, тако и у процесу туморогенезе (1).

Мишљење је да β -катенин може да делује као онкоген прекомерно активирајући гене који директно доприносе развоју тумора. Онкогенска активација β -катенина се јавља у неколико типова карцинома у хуманој популацији (2). Према мишљењу многих истраживача бета-катенин као онкоген конфигурира као кандидат за ген значајан за настанак Wilms-овог тумора.

Циљ нашег рада био је да се анализира експресија β -катенина у Wilms-овом тумору, да је упоредимо са експресијом у нормалном бубрежном ткиву и да испитамо да ли постоји корелација између његове експресије у тумору са туморским стадијумом, хистолошким типом и/или прогностичком групом.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД

Експресија β -катенина испитана је у 28 случајева Wilms-овог тумора од којих су 18 били болесници

женског а 10 мушког пола (однос дечаки:девојчице био је 5:9). Просечна старост болесника била је 48 месеци, а кретала се у распону од 7 - 132 месеца. У испитаној групи били су заступљени сви стадијуми, као и сви хистолошки типови Wilms-овог тумора, а само у једном случају код болесника је постојала метастаза тумора бубрега у ткиво плућа. У једном случају Wilms-ов тумор је нађен билатерално.

Ткивни исечци Wilms-овог тумора са парафинских калупа су после депарафинизације кувани у микроталасној пећници 3х5 минута после чега су се 30 мин хладили у цитратном пуферу на собној температури. После испирања дестилованом водом препарати су потопљени у 3% водоник пероксид 5 мин. а потом су испрани дестилованом водом 30 сек., после чега су третирани PBS-пуфером 3х5 мин. У циљу блокирања неспецифичне реакције на препарате је на капан свињски серум 1:10 у трајању од 30 мин. после чега је апликовано примарно антитело (β -катенин) у разблажењу 1:100 у трајању од 60 мин. Након тога препарати су испирани у PBS пуферу 3х5 мин а затим је апликовано секундарно антитело (LSAB+ визуелизациони систем, у нашем случају стрептавидин биотин). После око 30 мин. или када се оцени да се реакција потпуно развила препарати се испирају у PBS пуферу 3х5 мин. Затим се на препарате наклапава DAB (хромоген) у трајању од 10 мин. У циљу боље визуелизације испитиваних антигена плочице са ткивом се потапају у Мауеров хематоксилин у трајању од 2-3 мин., потом у дестиловану воду, а на крају се испирају обичном водом у трајању од 5 мин. Резултати имунохистохемијског боје-

ња Wilms-овог тумора добијени су прегледом стандардним светлосним микроскопом (Олумпус, Јапан), а оцењивање је вршено семиквантитативно по следећем принципу: одсуство бојење у свим ћелијама — мање од 10% позитивних ћелија + (фокална експресија), 10-50% позитивних ћелија ++ (умерена експресија) и преко 50% +++ (дифузна експресија).

РЕЗУЛТАТИ

Ћелије Wilms-овог тумора значајно експримирају б-катенин. У већини случајева експресија је била појачана у односу на нормално ткиво што је приказано на табели 1. Није уочена корелација између стадијума тумора и експресије б-катенина. Такође није уочена корелација између експресије б-катенина и прогностичке групе тумора. Што се тиче хистолошког типа тумора, у анапластичном типу је експресија б-катенина највише повећана у односу на нормално бубрежно ткиво. Мембранска експресија б-катенина је била смањена у свим случајевима. Од свих компоненти епителна компонента је показивала највише очувану мембранску експресију. Цитоплазматска експресија је била присутна у већини случајева како у епителној тако и у бластемској и стромалној компоненти. Међутим, нуклеарна експресија је била присутна само у бластемској компоненти.

ДИСКУСИЈА

б-катенин има две одвојене улоге: у Е-кадхерин повезаној ћелијској адхезији и као активатор транскрипције одређених гена (с-тус и cyclin D). Везан за Е-кадхерин, мембрански ограничена фракција б-катенина учествује у ћелијско-ћелијској адхезији. Сматра се да је у карциногенези важнија улога б-катенина као транскрипционог активатора. Наиме мутације APC гена уочене у неким туморима онемогућавају APC-посредовану деградацију б-катенина што доводи до повећања његове концентрације у ћелији. Онкогениски потенцијал б-катенина је изведен из његове нуклеарне фракције, која ступа у везу са члановима TCF (T cell factor) фамилије транскрипционих фактора. Настали, транскрипциони комплекс, активира гене као што су с-тус и cyclin D, који су укључени у пролиферацију. Новији подаци, међутим, указују да нуклеарна експресија б-катенина није увек у вези са пролиферацијом, али јесте са величином тумора (3). Током ембриогенезе, ниво нуклеарног б-катенина се не разликује од нивоа у карциному. Код одраслог, сва нормална епителна ткива показују само мембранску експресију б-катенина. Међутим, у туморима, долази до смањења експресије мембранског б-катенина, а пораста нуклеарног (4). Смањена мембранска, а повећана нуклеарна експресија б-катенина је повезана са прогресијом тумора како епителног тако и мезенхимног порекла (5,6,7). У случајевима Wilms-овог тумора који су испитивани у овој студији мембранска експресија је била смањена у свим случајевима као и у свим компонентама тумора. Мембранска експре-

сија је била највише очувана у епителној компоненти тумора. Смањење мембранске експресије б-катенина је вероватно последица аберантне локализације протеина. Нуклеарна локализација је била присутна само у бластемској компоненти. Присуство нуклеарне локализације б-катенина указује да је Wnt сигнални пут укључен у развој Wilms-овог тумора. Међутим, у испитиваним случајевима није било корелације између нуклеарне експресије б-катенина и стадијума тумора. Такође, није постојала корелација нуклеарне експресије са хистолошким типом тумора, као ни са прогностичком групом. Brabletz и сарадници сматрају да нуклеарна експресија б-катенина не мора бити у вези са пролиферацијом већ са величином тумора, што је највероватније случај код Wilms-овог тумора.

Kimura и сарадници су показали да се акумуляција слободног, растворљивог б-катенина јавља током карциногенезе (8). Они су показали да је у карциному езофагуса количина цитоплазматског б-катенина четири пута већа у односу на нормално ткиво, али није у корелацији са градусом тумора. У случајевима Wilms-овог тумора, који су испитивани у овој студији цитоплазматска експресија б-катенина је била повећана у већини случајева, како у епителној тако и у стромалној и бластемској компоненти.

Amitay и сарадници су показали да је експресија б-катенина у највећем броју примарних неуробластома очувана, тј. није дошло до смањења експресије б-катенина у неуробластоми (9). Код хепатобластома, запажене су б-катенин мутације у сваком хистолошком типу, без корелације са хистолошким типом. У колоректалном карциному експресија б-катенина је била очувана, што указује на врло важну улогу б-катенина у сигналним путевима (10). Aiman и сарадници су нашли повећану експресију б-катенина у дезмондним туморима (11). Насупрот томе, Билим и сарадници су показали да је експресија б-катенина смањена у карциному бубрежних ћелија и транзициоцелуларном карциному и да је у корелацији са стадијумом тумора и присуством метастаза у лимфним чворовима код карцинома бубрежних ћелија, односно транзициоцелуларног карцинома (12). Баства-Јовановић и сарадници су такође, показали корелацију између експресије бета и алфа катенина са стадијумом у карциному бубрежних ћелија (13). Између смањене експресије б-катенина и појаве рецидива није уочена корелација. Такавата и сарадници су запазили смањену експресију б-катенина у неколико тумора гастроинтестиналног тракта (14). Нака и сарадници су показали изражен губитак експресије б-катенина у хондросаркому (15).

Ћелије Wilms-овог тумора експримирају б-катенин. Експресија б-катенина је била повећана у већини случајева у односу на нормално ткиво бубрега. Три случаја нефробластома у којима б-катенин није био присутан спадали су у стадијуме I и IV. Међутим, у одређеном броју тумора истог стадијума потврђена је јака и дифузна експресија б-катенина, на

се из резултата који су приказани у овом раду не може закључити да је смањење експресије β -катенина повезано са стадијумом тумор (16). Сви хистолошки типови, осим анапластичног Wilms-овог тумора су показивали углавном очувану експресију β -катенина. У случају анаплазије, експресија је била повећана у односу на нормално ткиво бубрега. Наши резултати су у сагласности са резултатима Amitay-а и сарадника, који су испитивали експресију β -катенина у неуробластому и показали да је експресија β -катенина углавном очувана у примарном неуробластому, али није било значајне корелације између експресије β -катенина и хистопатолошких фактора.

Повећање експресије β -катенина у случајевима анаплазије, која представља познат лош прогностички фактор у Wilms-овом тумору и присуство нуклеарне експресије у бластемској компоненти, која је најмање диферентована компонента тумора, показује да повећање експресије β -катенина може бити повезано са лошом прогнозом Wilms-овог тумора. С обзиром да је према нашим сазнањима, ово прво истраживање које се односи на имунохистохемијску експресију β -катенина у Wilms-овом тумору, даља испитивања експресије β -катенина у већем броју тумора различитих хистолошких типова, стадијума и прогностичких група, ће показати да ли имунохистохемијски налаз повећане експресије β -катенина, као и налаз експресије β -катенина у нуклеусу може бити коришћен као маркер за лошу прогнозу Wilms-овог тумора.

ЗАКЉУЧЦИ

Ћелије Wilms-овог тумора експримирају β -катенин. Експресија је у већини случајева очувана у односу на нормално ткиво бубрега. Неки случајеви Wilms-овог тумора, као што је анапластичан тип, показују повећану експресију у односу на нормално ткиво.

Не постоји никаква правилност између испољавања β -катенина и стадијума анатомског развоја, хистолошког типа и прогностичке групе тумора. Нуклеарна експресија је присутна у Wilms-овом тумору, што указује на активацију Wnt сигналног пута током развоја тумора

ЛИТЕРАТУРА

1. Khurinsky J, Shtutman M, Ben-Ze'ev A: Plakoglobin and beta-catenin protein interactions, regulation and biological roles. *J Cell Science* 2000, 113: 3127-3139
2. Polakis P: The oncogenic activation of beta-catenin. *Curr Opin in Gen* 1999, 9:15-21
3. Brabletz T, Juny A, Reus R, et al: Variable beta-catenin expression in colorectal cancers indicates tumor progression driven by the tumor environment. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001, 98(18): 10356-61
4. Hao X, Towlinson I, Ilyas M: Reciprocity between membranous and nuclear expression of beta-catenin in colorectal tumours. *Virchows Arch* 1997, 431(3): 167-72
5. Bohm J, Niskanen L, Kiraly K: Expression and prognostic value of alpha, beta and gamma -catenins in differentiated thyroid carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrin and Metabolisms* 2000, 85(12): 4806-4811
6. Eberhart CG, Argani P: Wnt signaling in human development: beta-catenin nuclear translocation in fetal lung, kidney, placenta, capillaries, adrenal, and cartilage. *Pediatr Dev Pathol*

ADHESION MOLECULES IN WILMS TUMOR , BETA-CATENIN EXPRESSION AND SIGNIFICANCE (PART II)

Gordana BASTA-JOVANOVIC¹, Sanja RADOJEVIC¹, Slaviša DJURICIC², Marina SAVIN³, Stevo SKODRIC¹, Gordana BUNJEVACKI², Jovan HADZI-DJOKIC³, Vida NESIC³

1. Institute of Pathology, University School of Medicine, Belgrade; 2. Institute for health protection of mother and child of Serbia "Dr Vucan Cupic"; 3. Institute of Nephrology and Urology, Clinical Centre of Serbia

Beta-catenin is a glycoprotein which has an important role in cell-cell adhesion, as well as in cell signal transmission, in u regulation of gen expression and in interaction with axin and APC (adenomatous poliposis coli). Its oncogenic role in several types of carcinomas in human population is well known. It is very likely that β -catenin as an protooncogen plays an importante role in genesis of Wilms tumor. It is well known that in 15% Wilms tumors there are β -catenin mutations, which indicates that there is a disorder in Wnt signal path that plays an important role in Wilms tumor genesis. The aim of

our study was to investigate b-catenin expression in Wilms tumor, to compaire it with the expression in normal renal tissue as well as to see if there is a positive correlation between b-catenin expression in Wilms tumor with tumor stage, histologic type and/ or prognostic group.

Key words: Wilms tumor, adhesion molecules, β -catenin.

Dr Gordana Basta-Jovanovic
Takovska 21,
11000 Beograd

- 2001,4(4): 351-7
7. Eberhart CG, Tihan T, Burger PC: Nuclear localiyation and mutation of beta-catenin in medulloblastomas. *J Neropathol Exp Neurol* 2000, 59: 333-7
8. Kimura J, Schiozaki H, Doki J, et al: Cytoplasmic beta-catenin in esophageal cancers. *Int J Cancer* 1999, 84: 174-8
9. Amitay R, Nass D, Meitar D, et al: Reduced expression of plakoglobin correlates with adverse outcome in patients with neuroblastoma. *American Journal of Pathology* 2001,159: 43-49
10. Ghadimi BM, Behrens J, Hoffmann I, et al: Immunohistological analysis of E-cadherin, alpha, beta and gamma catenin expression in colorectal cancer :Implications for cell adhesion and signaling. *Eur J Cancer* 1999, 35(1):60-5
11. Alman B, Ali C, Pajerski M E, Diaz-Cano S, et al: Increased beta-catenin protein and somatic APC mutations in sporadic aggressive fibromatoses (desmoid tumors). *Am J Pathol* 1997, 151:329-34
12. Bilim V, Kawasaki T, Katagiri A, et al: Altered expression of beta-catenin in renal cell cancer and transitional cell cancer with the absence of beta-catenin gene mutations. *Clin Cancer Res* 2000, 6:460-6
13. Basta-Jovanovic, S. Radojevic, Lj. Djordjevic, et al: Alpha and beta catenin expression in renal cell carcinoma. *Archive of Oncology* 2002, 10: 51
14. Takayama T, Shiozaki H, Shibamoto S, et al: Beta-catenin expression in human cancer. *Am J Pathol* 1996, 148: 39-46
15. Naka T, Oda Y, Iwamoto Y, et al: Immunohistochemical analysis of E-cadherin, alfa-catenin, beta-catenin and gama-catenin, and neural cell adhesion molecule (NCAM) in chordoma. *J Clin Pathol* 2001, 54: 945-950
16. S. Radojevic, G. Basta-Jovanovic, S. Djuricic, et al: Beta-catenin expression in Wilms tumor. *Archive of Oncology* 2002, 10: 56

НУТРИТИВНА ПОТПОРА У СИНДРОМУ КРАТКОГ ЦРЕВА

Душица СИМИЋ, Небојша ЂУРИШИЋ*

Универзитетска деčја клиника, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Синдром кратког црева најчешће настаје после опсежне ресекције танког црева услед некрозе настале због тромбозе мезентеријалних крвних судова, волвулуса, или некротизирајућег ентероколитиса у деце. Остали узроци су Кронова болест и атрезија црева. На озбиљност синдрома утичу преостала дужина танког црева, узраст пацијента, дужина колона, присуство илео-цекалне валвуле и протекли временски период од операције. Поред нутритивних дефицита, постоје и компликације (хиперсекреција желудачне киселине, д-лактатна ацидоза, нефролитијаза, холелитијаза) које морамо утврдити, лечити и по могућству превенирати. Са садашњом терапијом, већина пацијената постиже нормалан индекс телесне масе и добар квалитет живота.

Кључне речи: синдром кратког црева, парентерална исхрана, нефролитијаза, холелитијаза, раствори за рехидрацију

Адекватна исхрана је неопходна за живот и раст. У танком цреву се абсорбује највећи број нутријената. Синдром кратког црева (SBS) представља стање када услед ресекције танког црева настају нутритивни дефицити (1). Укупна дужина танког црева је 275-850 cm оно је краће у жена (2). Минимална дужина танког црева довољна за адекватну ресорпцију нутријената је непозната због варијација ресорптивног капацитета остатка, широких варијација дужине танког црева као и потешкоћа у мерењу дужине остатка. Међутим, ресекција више од 75% танког црева значајно смањује способност да се одржи нормална исхрана и метаболизам без парентералне исхране (PN)(3).

Клинички и метаболички статус у SBS зависи од (4):

- ширине и места ресекције
- присуства илеоцекалне валвуле
- функције преосталог танког црева, желуца, панкреаса и јетре
- примарног оболења
- адаптивних процеса остатка црева

Неки аутори тврде да најмања дужина танког црева код присутне стоме неопходна да би била могућа орална исхрана без парентералне подршке износи око 1 m (1, 5). Већини пацијената са јејуностомом неопходна је надокнада воде и Na уколико је дужина јејунума мања од 2 m (орална уколико је 1-2 m, парентерална уколико је мања од 1 m)(6). Уколико је сачувано најмање пола колона на кога се анастомозира преостало танко црево, онда је довољно око 50 cm танког црева (2,7).

Узрок симптома су лоше варење, малабсорпција и дефицит макронутријената, минерала, витамина, елемената у трагу и воде. Карактеристике SBS су: упорне диареје, стеатореја, губитак телесне тежине (ТТ), дехидрација, малнутриција и малапсорпција масти који

су праћени хиповолемијом, хипоалбуминемијом и метаболичком ацидозом (1).

ЕТИОЛОГИЈА

У одраслих, најчешћи узроци SBS су оклузија мезентеричних крвних судова (услед артериосклерозе или поремећаја коагулације), Кронова болест и малигнитети. Остали узроци су велика абдоминална траума, волвулус, радијациони ентеритис и мултипле цревне фистуле (3).

У деце SBS настаје услед некротизирајућег ентероколитиса, гастрошизе, интестиналне атрезије и волвулуса (6). У литератури се описује и конгенитални SBS (7).

ПАТОФИЗИОЛОГИЈА

Нутритивни дефицит зависи од места и ширине ресекције као и да ли постоји јејуностомом, илеостомом или анастомозом остатка танког црева и колона (7).

Од велике важности је присуство илеоцекалне валвуле јер она (1):

- успорава пасажу
- спречава колонизацију бактерија у танком цреву
- поспешује абсорпцију течности и електролита
- два пута повећава капацитет апсорпције остатка црева

Интестинално варење и абсорпција протеина, угљихидрата и масти започиње у дуоденуму и готово се завршава у првих 120-150 cm јејунума (1). У ганка црева доспева 6-8 L течности дневно. Од тога се око 80% апсорбује у дисталном илеуму. За постизање нето апсорпције (већа апсорпција од секреције) воде неопходно је најмање 100 cm танког црева, за Na - 120 cm, а за K око 45 cm (5). Ca, Fe и Mg се углавном апсорбују у дуоденуму. Једино место где се апсорбује Vit. B12 и жучне соли је илеум. У колон доспева око 1,5-2 L течности која се сва осим 150ml апсорбује. Ово објашњава дијареје

*Студент медицинског факултета у Београду

Рај је прихваћен за штампу 10.2.2002.

код опсежних ресекција јејунума. Насупрот томе, потпуна ресекција илеума доводи до веће малабсорпције и дијареје која зависи не само од велике количине течности која доспева у колон већ и од жучних соли и неапсорбованих масних киселина (FA) које доспевају у колон проузроковајући холереју и стеатореју уз значајан губитак витамина растворљивих у мастима (1). Уколико је сачуван колон, могућа је дигестија растворљивих влакана до FA кратких ланаца (SCFA) што повећава калоријски унос за 5%. Колон има велики капацитет абсорпције Na и воде, те је код присутног колона и SBS обично очуван позитиван биланс Na и воде и ретко је неопходна њихова надокнада (2). Дефицит витамина, минерала и елемената у трагу настаје услед њиховог губитка столицом.

Најтеже је одржавати нутритивни статус код постојеће јејуностоме или проксималне илеостоме јер долази до израженије дехидрације, дефицита електролита, Ca, Mg, Zn и малабсорпције макронутријената које доводе до озбиљне малнутриције (2). Лечење почиње ограничењем рег ос уноса хипотоничних пића (вода, чај, кафа, сокови, алкохол).

Слузница јејунума је пропустљива те Na брзо пролази кроз њу. Уколико се пије вода, долази до брзог изласка Na, те његова концентрација у лумену јејунума расте до 90 mmol/L (5). Стога је уобичајена грешка коју треба избећи, охрабривање пацијената да пију хипотоне течности. Током дана треба пити течности са глукозом и Na у концентрацију најмање 90 mmol/L. Глукоза поспешује абсорпцију Na. Уколико губици расту нарочито после оброка, неопходно је давати лекове пре јела (лоперамид, кодеин, H2 антагонисти, инхибитори протонске пумпе, соматостатин)(8).

КОМПЛИКАЦИЈЕ SBS

Поред нутритивних дефеката, постоје и друге последице SBS које треба дијагностиковати, третирати и уколико је могуће превенирати.

ХИПЕРСЕКРЕЦИЈА ЖЕЛУДАЧНЕ КИСЕЛИНЕ

Услед губитка инхибиторних хормона (гастричног инхибиторног полипептида, вазоактивног интестиналног полипептида) који се нормално луче у јејунуму, расте ниво гастрична и стимулише желудачну хиперсекрецију која се обично враћа на нормалу 3-6 месеци постоперативно (1). Ова хиперсекреција је израженија после ресекције јејунума него илеума и јавља се већ унутар 24 h од масивне интестиналне ресекције. Повећана количина желудачне киселине додатно погоршава дијареју и погоршава абсорпцију нутријената инактивацијом панкреатичне липазе и декоњугацијом интралуминалних жучних соли. Варенење и абсорпцију поспешују антагонисти H2 рецептора и инхибитори протонске пумпе.

Ови препарати такође превенирају крвавање из пептичког улкуса.

Д-лактична ацидоза

Бактеријска ферментација лактозе у колону може произвести велику количину д-млечне киселине која се не

може апсорбовати и тако погоршати осмотску дијареју и довести до необјашњиве метаболичке ацидозе. Уколико постоји дефицит тиамина, д-лактична ацидоза доводи до атаксије, помућеног вида, офталмоплегике и нистагмуса (3). Третман је рестрикција уноса угљених хидрата и примена неапсорбовајућих антибиотика (неомycin, vancomycin) ради смањења продукције д-млечне киселине елиминацијом бактерија колона, примена тиамина и измена режима исхране - доста полисахарида, а мало моно и олигосахарида.

Нефролитијаза

У SBS са интактним колоном, интралуминални Ca (који под нормалним околностима са унетим оксалатима формира нерастворљиви комплекс који се избацује столицом) се везује са неапсорбованим FA (1). То смањује везивање оксалата који се затим абсорбују у дебелом цреву. Неапсорбоване жучне соли такође повећавају пермеабилност колона за оксалате (2). Последица хипероксалурија уз хипохидратацију доводе до стварања бубрежне оксалатне калкулозе.

Превенција ове компликације је дијета са мало оксалата и масти а доста угљених хидрата. Такође се узима Ca и холестирамин (који везује жучне соли) (3).

Холелитијаза

Холелитијаза се јавља у 45% пацијената са SBS (8). Услед ресекције илеума долази до смањене апсорпције жучних соли и њихове мање концентрације у жучи те је 2-3 пута већа могућност формирања холестеролског камења у жучној кесици (1). Смањена секреција холецистокинина и PN смањују контракције жучне кесице и повећавају стазу жучи. Третман је примена холецистокинина и превентивна холецистектомија (4).

Адаптација танког црева

Адаптивне промене започињу већ унутар 48h од ресекције, трају најмање годину дана и најуспешније су у мале деце (1,3). Хиперплазија вилусних ћелија и повећање дубине крипта повећава површину и масу мукозе. Повећава се ензимска активност четкастог епитела и апсорпција нутријената и течности (1). Адаптација је стимулисана директним контактом хране са епителом и стимулацијом панкреатобилијарне и интестиналне хормонске секреције. Такође је важан и састав дијете. Комплекснији молекули су бољи - полимерична исхрана је боља од мономеричне (5). Трофични фактори су: влакна, SCFA, хормон раста и глутамин (1). Епидермални фактор раста се користи у третману атрофије микроресица у деце (4).

Социјални Проблеми

Многи пацијенти са SBS имају Индекс телесне масе (БМИ) у границама нормале и могу бити запослени с пуним радним временом или бринути о кући и породици (7).

Они са очуваном колоном могу имати непријатне смрдљиве столице услед стеатореје. Пацијенти са великим губицима на јејуностому зависе од свакодневне терапије (3).

ТЕРАПИЈА

Метаболичка и нутритивна терапија SBS је подељена у 3 периода:

- непосредно постоперативно
- период цревне адаптације
- дуготрајни третман

Током непосредног постоперативног периода терапија је усмерена на:

- надокнаду течности и електролита
- антациде, антисекреторне и лекове против мотилитета
- PN

Током прва два месеца од ресекције неопходно је осигурати да нема нове некрозе па је често неопходна „second ili third look“ операција (8). Пажљиво се прате и надокнађују повећани губици течности и електролита путем диареје, стоме и назогастричне сонде.

Антациди (per os ili per sondam) смањују опасност од желудачне гризлице која се најчешће догоди непосредно по екстензивној ресекцији танких црева. Ради контроле хипергастринемije и хиперсекреције желудачне киселине дају се ранитидин или фамотидин (1).

Терапија усмерена ка смањењу мотилитета ради смањења диареје и поправљања абсорпције нутрицијената укључује: кодеин, лоперамид, тинктуру опијума и соматостатин (1).

Понекад се даје холестирамин ради везивања жучних киселина и превенције диареје. Он такође смањује абсорпцију оксалата, али и масти (1,5).

PN се укључује рано (првих 10h)(4) ради превенције малнутриције, губитка TT и негативног N биланса. EN треба постепено повећавати у зависности од столице која је најважнија детерминанта толеранције ентeралног уноса и не треба да пређе 30-40 ml/kg/d (1).

У ових пацијената је препоручена континуирана EN током ноћи јер болуси могу проузроковати диареју (1). Орално се дају комплексни нутријенти уз редукцију оксалата, лактозе и липида (5). У неких пацијената хипертрофију ресица стимулисаће глутамин и хормон раста (8). Код озбиљног SBS у којих има мало или ни мало танког црева после дуоденума, мора се наставити дуготрајна PN и антисекреторна терапија ради превенирања рекурентне диареје и прогресивне малнутриције (1).

Дуготрајна терапија се своди на тоталну или суплементарно PN која се у развијеним земљама примењује најчешће у кућним условима уз тимски приступ и адекватну обуку. Већина хируршких техника није задовољавајућа. У експерименталној је фази и трансплантација црева, међутим велики проблем су и даље одбацавање трансплантата и инфекција. Само 78% пацијената који преживе трансплантацију црева нису зависни од PN (2).

Нутритивни третман

Пошто је малнутриција главни узрок већине компликација SBS, од почетка морамо водити рачуна о адекватној нутритивној подршци.

Течности и електролити

Неопходно је пратити биланс течности и електролита. Губици су већи уколико постоји диареја, стома или фистула (1, 3). Чиста вода повећава губитак течности због ефекта на секрецију Na у црева. Корисне су течности за рехидрацију.

Код губитака велике количине течности, губе се и Na, Mg, K и Ca. Губици течности и натријума воде и губитку Калијума урином и метаболичкој алкалози. Треба пратити ниво електролита у крви и губитке урином и надокнађивати их кроз храну или I.V.

Натријум

Присуство Na у лумену црева је неопходно због абсорпције многих нутрицијената. Губици су велики у интестиналној течности. Симптоми дефицита су слабост, ортостатска синкопа, ослабљен тургор коже, преренална инсуфицијенција са порастом урее. Со треба додавати свим врстама хране. Пацијенти имају потребу за сланом храном. Код великих губитака на јејуностому често је потребно више од 200 mmol Na/дан (1). Уколико се храни само ентeрално, максимална количина Na у дијети је 35 mmol/L (1,3). Потребно је додати 6g соли на l да би се садржај подигао на 100 mmol/L што је мало изнад критичног нивоа од 90 mmol/L на коме настаје нето абсорпција (1,4). Када се дода со, храна мора бити у фрижидеру максимално 24h ради превенције контаминације (1).

Калијум

Велики губици путем стоме настају када је преостало мање од 50 cm јејунума (7). Хипокалемија може настати и код хипонатремије услед секундарног хипералдостеронизма или хипомагнезмије (5,6). Добри извори K су супе хлеб и сокови од поврћа. Воћни сокови и млеко такође садрже K, али могу довести до диареје због ферментације фруктозе и лактозе у колону (1). Може се IV давати KCl.

Магнезијум

У горњем делу црева има мање Mg него у дисталном на стома у дисталним деловима доводи до већих губитака (1). Хипомагнезмија узрокује умор, депресију, припадност и слабост мишића.

Ниво у крви испод 0,4 mmol/L доводи до конвулзија (1,9). Надокнада оралним путем је ограничена лаксативним ефектом те се даје I.V. MgSO₄. Хипомагнезмија се може третирати и Mg оксидом, витамином D и смањеним уносом масти (3,6).

Калицијум

Надокнађује се ферментованим млечним производима и сиrom уз додатак vit. D (1,3).

Воца

Диуреза је најбољи параметар адекватности надокнаде. Уколико се орални унос не ресорбује у цревима због великих губитака путем стоме, неопходна је I.V. надокнада.

Угљени хидрати

УХ се најлакше варе па када је неопходно повећати енергетски унос, додаје се лако сварљиви растворљиви малтодекстрин (1).

Улога влакана у проузроковању диареје зависи од дела црева које недостаје. Уколико постоји колон, а већина УХ се могу сварити и абсорбовати у танком цреву, онда додаток растворљивих влакана поспешује абсорпцију течности и делује на оутпут столицом. Растворљива влакна продукују SCFA (масне киселине кратких ланаца) која позитивно делују на епител колоне и могу се абсорбовати и повећати енергетски унос за 5% (1,3,5). Међутим, када се УХ не могу потпуно абсорбовати у танком цреву, понашају се као влакна и ферментирају у колону. Тада додавање влакана није добро јер се повећава количина столице (1).

Ово се може превенирати метронидазолом, који међутим, инхибира адаптивне процесе (4).

Масли

LCFA (масне киселине дугих ланаца) се абсорбују у јуну и проксималном илеуму. Неабсорбоване LCFA погоршавају диареју смањњем абсорпције воде и Na и убрзавањем пасаже кроз колон (3). Повећавају губитке Ca и Mg столицом и повећавају абсорпцију оксалата (5). Токсичне су за бактерије те смањују ферментацију угљених хидрата (8). MCT (масне киселине средње дугих ланаца) као извор масти треба давати по мало да не проузрокују диареју, стеатореју и да дозволе адаптацију. Минимум 2% од укупног енергетског уноса мора бити у облику EFA - 4-8g/g (1,6,9).

Протеини

Треба покушати с протеинима да би се видело могу ли се абсорбовати. Уколико не, дају се олигопептиди или пептиди (1). Треба их поделити у више obroka. Млечни производи могу довести до диареје. Треба дати ферментоване млечне производе и сир. Казеин се делимично згрушава у желуци и споро отпушта у танка црева. Он има трофични ефекат на цревну мукозу (1,3). Дobar извор протеина су и јаја, живинско месо, риба и уситњено крто месо.

Микронутријенти

Њихов ниво мора да се пратити. Уколико је ресециран терминални илеум, могућ је дефицит витамина A, D, E и B12. Надокнађују се орално и парентерално.

Сваки пацијент са SBS реагује различито на нутријенте у зависности који је део црева ресециран и колико се преостали део адаптирао. То је динамичан процес. Постоперативно, најбољи избор је PN. После прве фазе опоравка црева почињу да се прилагођавају и мора се пажљиво покушати с ентeралним уносом, уз поштовање свих горе изнетих правила. После 1-2 године црева се могу адаптирати, посебно уколико постоје илеоцекална валвула и колон па се абсорпција нутрицијената може драматично поправити.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Szczygel B., Jonkers-Schuitema C.F.: Nutritional support in extensive gut resection (short bowel). In: Sobotka L: Basic in Clinical Nutrition. ESPEN 2000 pp200-209
2. Jeppesen PB, Mortensen PB. The influence of a preserved colon on the absorption of medium chain fat in patients with small bowel resection. Gut 1998; 43: 478-483.

NUTRITIVE SUPPORT IN SHORT BOWEL SYNDROME

Dušica SIMIĆ, Nebojša ĐURIŠIĆ*
Univesity Children's Hospital Belgrade;

Summary: Short bowel syndrome most commonly result after bowel resection for necrosis of the bowel. It may be caused by arterial or venous thrombosis, volvulus and in children, necrotizing enterocolitis. The other causes are Crohn's disease, intestinal atresia. The factors influencing the risk on short bowel syndrome are the remaining length of the small bowel, the age of onset, the length of the colon, the presence or absence of the ileo-coecal valve and the time after resection. Besides nutritional deficiencies there some other consequences of extensive resections of the small intestine (gastric acid hypersecretion, d-lactic acidosis, nephrolithiasis, cholelithiasis), which must be diagnosed, treated, and if pos-

sible, prevented. With current therapy, most patients with short bowel have normal body mass index and good quality of life.

Key words: short bowel syndrome, parenteral nutrition, nephrolithiasis, cholelithiasis, rehydration solutions

Dr Dušica Simić
University Children's Hospital
Tiršova 10
11000 Beograd

* At the time of submission N. Đ. was student of the last year of the Medical Faculty University of Belgrade

3. Nightingale JMD. Management of patients With a Short Bowel. Nutrition Vol.15, 7/8, 1999
4. Nightingale JMD. Clinical problems of short bowel and their treatment. Proc Nutr Soc 1994;53:373
5. Messing B. Pigot F Rongier M et al. Intestinal absorption of free oral hyperalimentation in the very short bowel syndrome. Gastroenterology 1991; 100, 1502
6. Hrnjak D.(Simić): Dinamika metabolizma azota u parenteralnoj ishrani dece, Magist. Rad, Univ.u Beogradu, Med. Fak. 1991
7. Cosnes J, Carbonel, et al. Functional adaptation after extensive small bowel resection in humans. Europ J Gastroenterol Hepatol 1994; 6:197
8. Scolapio JS et al: Short-bowel syndrome. Gastroenterology Clinics of North Am, 1998, 27, 467
9. Hrnjak D.(Simić), Nikolić M. Totalna parenteralna ishrana u dece. U: Krstić Z. i sar.: Osnovi dečije hirurgije. BMG, Beograd; 1993. 26-31.

БЕЗТЕНЗИОНЕ ПРОЦЕДУРЕ У ХИРУРШКОМ ЛЕЧЕЊУ
ПРЕПОНСКИХ КИЛАДраган Ј.МИЛИЋ¹, Миљко А.ПЕЈИЋ²

1. Хируршка клиника Клинички Центар Ниш; 2. Хируршко одељење Здравствени центар Ужице.

КРАТАК САДРЖАЈ: Укупна инциденца појављивања ингвиналних хернија у одраслој популацији варира од 10 до 15 %. Однос мушкараца и жена је 12:1. Инциденца код болесника старости од 25 - 40 година се креће између 5 и 8% док код болесника старијих од 75 година она износи и преко 45%. Годишње у САД се изведе више од 700.000 операција препонских кила и то је најчешће извођена хируршка процедура у овој земљи. Значајни напретци који су постигнути у хируршкој техници, као и успешан развој нових протетских материјала довели су до значајног побољшања исхода оперативног захвата код многих болесника. Ова побољшања су највидљивија у специјализованим центрима за оперативни третман кила који у већини случајева имају стопу рецидивирања мању од 1%. Насупрот овоме стопа рецидива код већине општих хирурга остаје и даље значајно висока (до 10% за примарне и до 35% за рецидивне херније). Ово има и значајан социоекономски аспект са процењеним директним и индиректним трошковима у САД од 28 милијарди долара на годишњем нивоу. За нашу земљу тачни подаци на жалост не постоје.

Успостављање анатомског и функционалног интегритета трбушног зида је сврха разноврсних реконструкција његових дефеката. У савременој хирургији примењује се већи број хируршких метода и техника. Избор зависи од величине, локализације и врсте дефеката трбушног зида као и знања и вештине хирурга.

Све стандардне методе оперативног лечења кила заснивају се на међусобном сутурирању ткива која обично нису у таквом принудном анатомском односу. Ово такође нарушава основни хируршки принцип да ткива не смеју никад бити под тензијом што доводи и до великог и неприхватљивог броја неуспешних интервенција. Ефективнији приступ у решавању овог проблема је примена потпуног ојачавања ингвиналног пода одговарајућим биоматеријалом (мрежице) са употребом тзв. "tension-free" технике. Овај значајан напредак у хирургији хернија везан је за Ushera који је 1958. године описао оперативну процедуру за репарацију хернија користећи Марлеу мрежицу.

Све методе "tension-free" репарације ингвиналних кила захтевају примену мрежице без обзира на приступ (отворен предњи, отворен задњи или лапароскопски).

За успешан исход реконструкције мрежицама дефинисани су принципи хируршке технике који се морају поштовати (мрежице се стављају само на здраве структуре трбушног зида уз његову прегледну и пажљиву дисекцију; за сутурирање мрежице са ивицама дефекта, најчешће фасција, треба употребљавати јаке синтетске нересорптивне конце са трауматском иглом; појединачни или продужни шавови аплицирају се на 1 cm од ивице графта а 2 cm од ивице дефекта).

Безтензионе процедуре су изузетно сигурне и ефикасне методе у третману препонских кила. У последње две деценије широко су прихваћене у свету тако да данас 80% свих репарација у херниологији у високо развијеним западним земљама отпада на ове методе. Ако се коректно примене уз поштовање основних принципа који су дефинисани у највећим херниолошким центрима у свету дају стопу рецидива мању од 1%.

Кључне речи: безтензионе, процедуре, препонска, кила

УВОД

Према најприхваћенијој дефиницији хернија представља протрузију органа кроз отворе у зидовима телесних шупљина у којима се они налазе. Протрузија органа је клинички важан део дефиниције јер се без њега не може поставити дијагноза херније.

Основна анатомска карактеристика абдоминалних хернија је постојање килног отвора и килне кесе. Килни отвор је дефект у апонеуротично-фасцијалном делу трбушног зида док је килна кеса избочина паријетал-

ног перитонеума. Врста херније одговара килном отвору па због тога киле добијају име према својим килним отворима.

Укупна инциденца појављивања ингвиналних хернија у одраслој популацији варира од 10 до 15 %. Однос мушкараца и жена је 12 : 1. Инциденца код болесника старости од 25 - 40 година креће се између 5 и 8%, док код болесника старијих од 75 година она износи и преко 45% (1). Значајни напретци који су постигнути у хируршкој техници, као и успешан развој

нових протетских материјала довели су до значајног побољшања исхода оперативног захвата код многих болесника.

Успостављање анатомског и функционалног интегритета трбушног зида је сврха разноврсних реконструкција његових дефеката. У савременој хирургији примењује се већи број хируршких метода и техника. Избор зависи од величине, локализације и врсте дефеката трбушног зида као и знања и вештине хирурга. Кључ успеха најбоље је одредио *ser Ashly Cooper* својом познатом сентенцом: „Ни једна болест која је у домену хирургије не захтева толико познавање анатомије, примену хируршке вештине, знања и комбинација као што је то хернија у свим својим облицима“ (2).

ИНГВИНАЛНА ХЕРНИЈА ИЗ ИСТОРИЈАТА

Најранији записи о ингвиналним хернијама датирају из 1500. године пре Христа. Стари Грци су били добро упознати са ингвиналним хернијама, а сам термин потиче од грчке речи која значи изданак, зачетак, или избочина. Латинска реч хернија означава руптуру или цепање. За контролу хернијација, у то време су најчешће коришћени завоји или појасеви. *Celsus* је описао операцију која се састојала од инцизије на врату скротума са одвајањем килне кесе од фуникулуса и њеним ресецирањем до спољашњег ингвиналног прстена. Тестис је у овој операцији најчешће био уклањан. Инцизија се најчешће остављала отвореном. Касније је препоручивана обимна лигатура килне кесе и фуникулуса у нивоу спољашњег прстена као и њихова ексцизија заједно са тестисом дистално од лигатуре, као што је то описао *Paul de Egin* 700 година пре нове ере.

Guy de Chauliac 1363. године диференцира ингвиналну од феморалне херније и описује технику за редукцију странгулације. 1556. *Franco* описује коришћење ужљебљеног водича за исецање странгулираног врата херније уз избегавање црева. 1559. *Casper Stromauer* објављује обиман удзбеник о хернијама у коме даје разлику између директних и индиректних хернија и савестује да тестис не треба да буде уклањан у току операције, за разлику од дотадашњег приступа.

Почетком 19 века анатомија ингвиналне регије била описана и тачно дефинисана. Ера модерне хирургије је почела 1865. године када је *Joseph Lister* објавио свој метод антисепсе уз помоћ карболног раствора да би се непосредно неколико година касније појавиле прве значајне хируршке процедуре у терапији ингвиналних кила (*Marcy, Bassini*).

ПРЕПОНСКА КИЛА

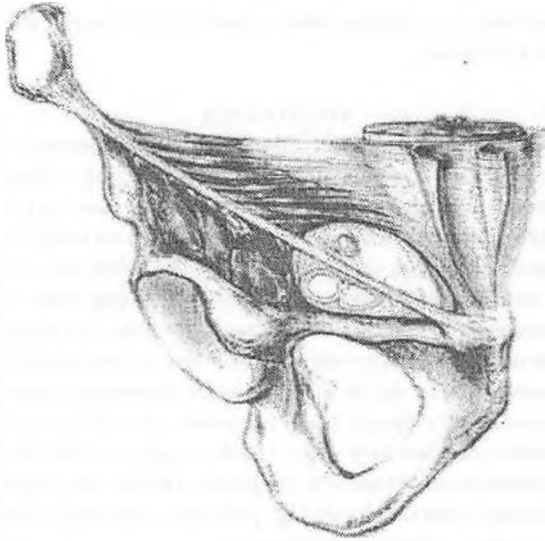
Препонске киле су најчешће врсте хернија. Постоје неколико фактора ризика који доводе до настанка хернија: ексцесиван физички напор, урођена слабост мишићно-фасцијалних структура предње-бочног трбушног зида, анатомске аномалије, повреде, оперативни захвати, гојазност, трудноћа, и вероватно најважнији од свих старење. Данас, када је просечни животни век човека 74 година, инциденца појављивања хернија је 40%, у поређењу са 5 % колико је износила на почетку

овог века када је просечни животни век човека износио 47 година.

АНАТОМИЈА

Ингвинални лигамент у ствари и није лигамент, већ закривљења доња слободна ивица *musculus obliquus externus abdominis*-а, која се протеже од његовог почетка са спине илиаке антериор супериор па све до његовог припоја на туберкулум пубикуму. Овај лигамент се савија постериорно и супериорно и формира под ингвиналног канала. На његовом припоју на туберкулум пубикум влакна ингвиналног лигамента се шире у облику лепезе, да би се спојила са предњом страном ректуса, што представља повратни део ингвиналног лигамента. Ова влакна се такође спајају са влакнима ингвиналног лигамента супротне стране, на горњој граници пубичне кости (*lig. pubicum superior*), пролази горњу и предњу страну пубичне кости, и спајају се са перниостијумом пубис-а и иду наниже према *ramus superior ossis pubis* где граде *ligamentum pectineum Cooperi*. *Aponeuroza m. obl. ext.* формира предњи зид ингвиналног канала и раздваја се триангуларно преко пубичне кости (спољашњи прстен) кроз који пролази *funiculus spermaticus* или *ligamentum rotundum*. Врх раздвајања је ојачан интеркрупалним влакнима.

Следећа два слоја, *musculus obliquus internus* и *musculus transversus abdominis*, лучно прелазе преко фуникулуса у латеромедијалном смеру, од њиховог почетка на илијачном гребену и латералном делу ингвиналног лигамента, до њиховог припоја на предњој плочи ректуса, и медијалној трећини ингвиналног лигамента. На овај начин формирају предњи зид ингвиналног канала, у његовој латералној трећини, кров ингвиналног канала у средњој трећини и део постериорног зида канала у његовој медијалној трећини. Доња ивица *musculus obliquus internus* је најчешће месната док је његов лучни прелаз преко канала апонеуротичан у горњим деловима. Његова влакна силазе надолу да би обухватила фуникулус и формирала *m. cremaster*. Мускуло-апонеуротични лук који формирају ова два мишића се назива *tendo konjunktivum*, чак и ако се ова два мишића спајају само на предњој плочи ректуса. Дубље од *m. transversus abdominis* лежи ендодоминална фасција. Део фасције који је у контакту са *m. transversus abdominisom* назива се трансверзална фасција. Она пролази наниже да би се појавила иза доње ивице *m transversus abdominis* и формира постериорни зид ингвиналног канала. Фасција се припаја на *linea pectinei* и учествује у изградњи предњег зида феморалне плоче. После прелажења ингвиналног лигамента, кондензација трансверзалне фасције се назива илиопубични тракт. *Funikulus spermaticus*, односно *lig. rotundum* излази из ретроперитонеалног простора кроз унутрашњи ингвинални прстен, који је медијално и инфериорно ограничен кондензацијом трансверзалне фасције, а латерално и супериорно апонеуротском доњом ивицом *m. transversus abdominis*. Артерија епигастрика инфериор прелази доњим делом ближе медијалној ивици унутрашњег прстена. Део трансверзалне фасције медијално од епигастричних



Слика 1. Миопектинеални орифицијум

судова је познат као Hasselbachov троугао, који је латерално ограничен крвним судовима, супериорно плочом ректуса и са тендо коњуктивом, а инфериорно ингвиналним лигаментом. Индиректна ингвинална хернија пролази кроз унутрашњи прстен латерално од инфериорних епигастричних судова, а директна ингвинална хернија, медијално од судова, кроз Hasselbach-ов тругао, гурајући трансверзалну фасцију ка напред или пролазећи кроз расцеп на њој. Између трансверзалне фасције и перитонеума налази се слој везивног и масног ткива.

Од недавно је уведен термин миопектинеални орифицијум (МРО) који представља анатомско предилекционо место за настанак индиректне, директне и феморалне киле и представља камен темељац у савременом разумевању и развоју херниологије (слика 1).

МРО је простор који је ограничен спреда ингвиналним лигаментом а позади илиопубичним трактом, медијално спољашњом ивицом *m. rectus abdominis* и латерално *m. iliopsoas*. Горња граница је представљена лучним влакнима *m. transversus abdominis* и *m. obliquus internus* а доња Cooper-овим лигаментом. МРО пробија у горњем делу *funiculus spermaticus* а у доњем феморална артерија и вена. МРО је заштићен само трансверзалном фасцијом чијим попуштањем и слабљењем настаје кила (3).

ЕТИОЛОГИЈА

Опште је прихваћено да у настанку хернија главну улогу имају три фактора: присуство већ обликоване килне кесе (процесус вагиналис), повећан интраабдоминални притисак и слабљење мишића и ткива са старењем.

Сматра се да је перзистентан процесус вагиналис примарни узрок настанка индиректних ингвиналних хернија. Треба ипак рећи да на неким постмортем испитивањима најмање 20 % одраслих има перзистентан

процесус вагиналис а ипак за живота нису патили од постојања ингвиналне херније.

Код постојања енормно високог интраабдоминалног притиска, који настаје било због кашљања било због напрезања, абдоминални зид најчешће одржава свој интегритет упркос постојању слабих места на њему. Ово се објашњава тзв. „механизмом затварача“. Мишићи абдоминалног зида се контрахују са подизањем интраабдоминалног притиска. Тада се мускуларни лук који пролази преко фуникулуса снажно контрахује и прелази преко подигнутог ингвиналног лигаamenta и тако штити постериорни зид ингвиналног канала односно трансверзалну фасцију од повећаног притиска.

Трећи фактор који је укључен у етиологију ингвиналних кила, је слабљење мишића и фасција са повећањем година старости. Сматра се да абнормалности у структури колагена, као што су редукција полимеризованог колагена и пад концентрације хидроксипролина могу довести до слабости колагених влакана због чега настаје слабост предњег трбушног зида.

КЛАСИФИКАЦИЈА ПРЕПОНСКИХ КИЛА

Да би упоређивали ефикасност различитих метода у репарацији хернија неопходо је извршити класификацију препонских кила. Многе класификације су предложене током последње 4 деценије. Данас се најчешће примењује Nyhus-ова класификација препонских кила (4).

Ова класификација узима у обзир величину унутрашњег прстена и интегритет задњег зида ингвиналног канала. Према овој класификацији киле су сврстане у следеће групе:

- тип 1 - индиректне киле са нормалним унутрашњим прстеном;
- тип 2 - индиректне киле са проширеним унутрашњим прстеном;
- тип 3а - директне ингвиналне киле;
- тип 3б - индиректне киле са слабошћу задњег зида ингвиналног канала;
- тип 3ц - феморалне киле;
- тип 4 - све врсте рецидивних кила.

ТРЕТМАН ПРЕПОНСКИХ КИЛА

Ризик од операције хернија је занемарљив, а стопа рецидива је, ако је репарација коректно урађена, толико ниска, да тешко да постоји неки разлог због кога не би оперисали сваку хернију, одмах по њеном дијагностиковању. Ова чињеница још више долази до изражаја када узмемо у обзир морбидитет, морталитет и велику стопу рецидива у случајевима занемарених странгулраних хернија, специјално у старијих људи са пратећим медицинским проблемима. Старији људи чак треба да буду елективно оперисани због тих пратећих медицинских стања, а не да та стања представљају разлог због кога нећемо оперисати.

Rorbaek и Madsen (5) су известили о серији пацијената оперисаних због ингвиналних хернија код којих је средња година старости била 84 године, при чему је

једна подгрупа елективно оперисана, а друга подгрупа је оперисана ургентно због странгулације. У оних који су елективно оперисани, стопа компликација је била 5 % док је код оних који су оперисани као хитни случајеви, та стопа износила чак 57% са стопом морталитета од 14 %. Закључак је био да елективна операција може да буде изведена сигурно, чак и у присуству озбиљних коегзистирајућих болести, док ургентна репарација хернија носи ризик од компликација чак и у одсуству коегзистирајућих болести. Гавриленко (6) је известио о серији од 260 старијих и сенилних пацијената оперисаних елективно од препонске киле, где је стопа компликација износила 1,2 % и без морталитета, при чему је закључио да је сигурно извести елективну операцију херније у старијих и сенилних пацијената чак и у присуству пратећих болести. Gardner (6) је у својој серији пацијената старијих од 80 година, оперисаних ургентно и елективно од препонских кила утврдио да узрок смрти потиче у већој мери од примарне компликације саме херније него од асоцираних болести, што указује на чињеницу да киле у старијих треба оперисати пре него што се развију компликације.

Методe и технике реконструкције, које се данас примењују у савременој хируршкој пракси, подељене су у три групе:

- A. Конвенционалне процедуре (Shouldice, Bassini...),
- B. Ендоскопске процедуре (трансабдоминална преперитонеална херниорафија-TAPP, тотална екстраперитонеална херниорафија-TEP и интраперитонеална онлај месх техника-IPOM), и
- C. Без-тензионе (tension-free) процедуре (Lichtenstein, Gilbert, Rutkow...).

БЕЗ-ТЕНЗИОНЕ (TENSION-FREE) ПРОЦЕДУРЕ

Све стандардне методе оперативног лечења кила заснивају се на међусобном сутурирању ткива која обично нису у таквом принудном анатомском односу. Ово такође нарушава основни хируршки принцип да ткива не смеју никад бити под тензијом што доводи и до великог и неприхватљивог броја неуспешних интервенција. Ефективнији приступ решавања овог проблема је примена потпуног ојачавања ингвиналног пода одговарајућим биоматеријалом (мрежице) са употребом тзв. „tension-free“ технике. Овај значајан напредак у хирургији хернија везан је за 1958 годину када је Usher (7) описао оперативну процедуру за репарацију хернија користећи Marlex мрежицу. Кључна предност ове методе је што је она доводила до елиминације тензије. Usher је отварао задњи зид ингвиналног канала и постављао Marlex мрежицу испод дефекта. Тако постављену мрежицу је сутурирао медијално од ивице дефекта са једне и за ингвинални лигамент са друге стране. Све методе „tension-free“ репарације ингвиналних кила захтевају примену мрежице без обзира на приступ (отворен предњи, отворен задњи или лапароскопски). Са увођењем све квалитетнијих биоматеријала у производњу мрежица и готово потпуног елиминасања њихових негативних особина, у последње две деценије долази до правог бума у примени без тензио-

них техника у репарацији кила. За ово је најодговорнији Lichtenstein херниа институт у Лос Ангелесу који је у периоду од 1984 - 1987. године промовисао оригиналну „tension-free“ методу користећи Marlex мрежицу код 3240 болесника (8). Све операције су изведене у локалној анестезији. Болесници су отпуштени из болнице два до четири сата након операције при чему су у периоду праћења од једне до 8 година имали свега 4 рецидива (0,1%). Рецидиви су се углавном јавили у раном периоду примене нове технике и могли су се приписати још не стеченом искуству.

Без-тензионе методе налазе све ширу примену у херниологији јер је постало јасно да реконструкције великих дефеката трбушног зида директним методама прате три велика проблема:

- тешка, а некад и немогућа, репозиција евисцерираних органа,
- настанак респираторних и циркуларних поремећаја услед повећања интра-абдоминалног притиска после репозиције органа у трбушну дупљу у којој су изгубили своје „место боравка“, и
- велика учесталост рецидива (и до 50 %) због јаких сила тензије на местима директног спајања структура трбушног зида.

Код реконструкције дефеката трбушног зида мрежице се могу примењивати као „закрпе“ (patches), или „запушачи“ (plugs). У односу на структуре трбушног зида мрежице се аплицирају на различитим местима. Најчешће преперитонеално и субапонеуротично (inlay grafts), ређе субкутано (on-lay grafts).

Постављање мрежице у првој позицији је најбоље јер није у директном контакту са органима трбушне дупље, заштићена је од спољне и унутрашње инфекције и супституише трансверзалну фасцију (најважнију структуру трбушног зида са аспекта херниогенезе).

За успешан исход реконструкције мрежицама дефинисани су принципи хируршке технике који се морају поштовати (мрежице се стављају само на здраве структуре трбушног зида уз његову прегледну и пажљиву дисекцију; за сутурирање мрежице са ивицама дефекта, најчешће фасција, треба употребљавати јаке синтетске нересорптивне конци са атрауматском иглом; појединачни или продужни шавови аплицирају се на 1 cm од ивице графта а 2 cm од ивице дефекта; облик и димензије мрежице треба да одговара дефекту трбушног зида; постављање великих мрежица применом безшавне технике по Rives-у и Stopp-и (9) изводи се њиховим постављањем на 10 cm од ивица дефеката испод мишића и фасција да би се у том положају одржали помоћу интраабдоминалног притиска на основу Pascal-овог закона.

У примени је већи број различитих мрежица. Избор мрежице заснива се на критеријумима који проистичу из њихових особина са једне стране, и врсте величине и локализације дефеката трбушног зида са друге стране.

На избор утичу и знање, искуство и припадност одређеној школи хирурга као и доступност поједине врсте мрежица оператору.

Синтетске протезе (мрежице) које се данас употребљавају подељене су на нересорптивне и ресорптивне као и на мрежасте и плочасте (листасти).

Нересорптивне синтетске мреже плетене су од влакана термолабилних полимера различитог хемијског састава. Најчешће се употребљавају:

- Мерсиленска мрежа (Mersilene Polyester Mesh) која је исплетена од полиестарских влакана етхулене глуктол-а и терепхтхалиц киселине. Дебљина јој је 0.254 mm, веома је еластична и савитљива. Плетена је са порама чије су величине 120 x 85 mm са обличком дискова.
- Marlex мрежа плетена је од влакана полупропулена (Prolena). Ова мрежа је такође танка и ткива са порама величине 68 x 32 mm. Чвршћа је и мање еластична од Мерсиленске и теже се прилагођава неравним површинама.
- Ређе се употребљавају мреже од полутетрафлуоретхулена (Teflon), поливинила (Ivlon Spounge) и полиамида (Naylon). Због своје порозне структуре ове протезе се трајно инкорпоришу у суседна ткива трбушног зида, фиброзним ткивом које чврсто ураста у њихове поре чинећи фиброзну плочу или капсулу.

Нересорптивни синтетски графтови у облику плоча (листова) су компактне тканине глатких површина. Веома су танки, еластични, савитљиви и лако растељиви. Најчешће употребљавани графт ове врсте је направљен од експандираног полутетрафлуоретхулен-а (Gorotexa). Графтови од овог материјала који имају одличне биолошке перформансе веома се лако рукује. Међутим, због своје физичке структуре коју карактерише одсуство пора не инкорпоришу се у ткива трбушног зида већ се само инкапсулишу због чега се морају чврсто и трајно фиксирати одговарајућим шавним материјалом, најбоље од Gorotexa. Недостатак ових графтова је њихова висока цена.

Ресорптивни синтетски графтови се не употребљавају за трајне реконструкције дефеката трбушног зида јер се брзо разлажу и ресорбују у ткивима после имплантације, најчешће након 3-6 недеља. Употребљавају се за привремено затварање дефеката трбушног зида или у комбинацијама са нересорптивним или аутографтовима за њихово појачавање или да би спречили настанак цревних адхезија у одсуству перитонеума код имплантације нересорптивних мрежастих синтетских графтова. Најчешће употребљаван овакав графт је направљен од влакана Vikrila (polyglaktina 910) или Dexona (poliglactac acid).

У употреби су и композитни графтови који су састављени од комбинација мрежастих Vikrilnih графтова и Марлекс мрежастих графтова, Vikrilnih мрежастих графтова и кулис графтова и Vikril, Marlex и фибрилних карбола који су још увек у спорадичној примени.

За успешан исход реконструкција синтетским графтовима неопходна је њихова примена под правилним индикацијама уз адекватну оперативну технику. На основу ових чињеница Stoppa (10) је поставио следећа правила за њихову правилну употребу (боље је употре-

бљавати мрежасте од плочастих графтова; употребљавати мекше мреже код реконструкција неравних површина; добро „скројен“ мрежаста графт треба да прелази ивице дефекта далеко у здрава ткива код имплантације; када се имплантирају као закрпе (patch-еви) треба да се фиксирају нересорбтивним синтетским монофилментним материјалом уз постављање шавова 0.5-1 cm од ивица графтова и здравих структура трбушног зида; код имплантације циновских протеза и примене безшавне технике делови протеза треба да премашују ивице дефеката по 10 и 5 cm у вертикалном и хоризонталном правцу; графтове треба имплантирати преперитонеално и субапонеуротично - у простору где најбоље замењују трансверзалну фасцију; не треба их употребљавати у присуству инфекције или код болесника са склоношћу ка инфекцијским компликацијама; примењивати најстроже принципе асепсе)

Имплантација синтетских графтова у ткива трбушног зида доводи до настанка хроничне инфламаторне реакције на страном телу. Интезитет реакције зависи од биокompatбилности графта и ткива (11).

У процесу зарастања ране долази до инкапсулације имплантата фиброзним ткивом код примене плочастих (листастих) графтова или до инкорпорације у структуру трбушног зида ткивом које ураста кроз поре мрежастих графтова.

Најзначајнији недостаци ових графтова су (12):

- стварање великих гранулома у случајевима изражене реакције на страном телу код неких болесника (чешће код имплантације Мерсиленске мреже),
- настанак цревних адхезија и фистула код директног контакта графта са органима трбушне дупље,
- настанак инфекције које се може санирати само одстрањивањем графта, и
- учесталост рецидива од 10-50% код великих постоперативних хернија.

БЕЗ-ТЕНЗИОНЕ МЕТОДЕ У РЕПАРАЦИЈИ ПРЕПОНСКИХ КИЛА

1) Lichtensteinova процедура

Lichtenstein (8) је 1989. године објавио да је од 1984. године све примарне директне и индиректне киле код одраслих третирао „tension-free“ техником без директног затварања дефекта. У више од 3000 оперисаних аутор је забележио свега 4 рецидива који су се јавили у раном периоду извођења нове технике и који се могу приписати још нестеченом искуству. У последњих 5 година аутор није имао ниједан рецидив. Процедура се изводи у локалној анестезији и у амбулантним условима. Кожа и поткожно ткиво се инцизирају док се апо-неуро-за m. obliquus externus расеца и отвара како би се открио ингвинални канал. Фуникулус се одиже од задњег зида канала. Килна кеса се ослобађа и инвагинира на траг у абдомен. Ако постоји велика директна кила, килна кеса се може инвагинирати апсорптивном сутуром. Комад полипропиленске мреже димензије од око 8 x 6 cm се припреми како би одговарала експонираној ареји и која се користи за реконструкцију целокупног пода ингвиналног канала без затварања дефекта сутурама. Мрежица се сутурира дуж своје доње ивице за



Слика 2. Lichtensteinova пластика под ингвиналног канала

пубични туберкул, лакуарни лигамент и ингвинални лигамент све до иза унутрашњег прстена и то континуираном сутуром монофиламентним полипропиленским концем 3-0. Унутрашња ивица се сутурира за ректус такође континуираном сутуром полипропиленом 3-0. Горња ивица се са неколико појединачних сутура споји са апонеурозом или мишићем *m. obliquus internus*. Спољна ивица мрежице се расече како би се могао обухватити фуникулус у висини унутрашњег прстена, затим се расечени крајеви преклопе један преко другог и причврсте за ингвинални лигамент једном полипропиленском сутуром. Ово доводи до стварања новог унутрашњег прстена (слика 2).

Апонеуроza *m. obliquus externus* се потом ресутурира на месту испред фуникулуса. Ово је потпуна „без-тензиона“ (tension-free) репарација која не захтева формалну реконструкцију под канала.

2) Rives-ова репарација

За разлику од Lichtenstein-ове методе, Rives (9) предлаже пласирање полипропиленске мрежице у дубљу раван, испод трансверзалне фасције, тј. између ње и перитонеума. Ова процедура захтева пресецање трансверзалне фасције и њено широко ослобађање. Користи се већи покривач од мрежице у Lichtenstein-овој процедури. Доња ивица се савија у виду поруба и фиксира серијом појединачних сутура од монофиламентног полипропилена 2-0 за пектинеални (Cooper-ov) лигамент и за фасцију илиаца-у. Мрежица се тада провуче испод фуникулуса и провлачи навише, испод апонеуроze *m. transversus abdominis* и фиксира прекидним сутурама за *m. obliquus internus* и плочу ректуса (слика 3). Горње-спољашња ивица се раздваја да би обухватила фуникулус, а краци се такође фиксирају за два поменути мишића.

3) Stoppa-ина метода

Ова репарација је јединствена и доста револуционарна у свом концепту. Како је Stoppa (9) описао, принцип ове методе је „екстензивно протетско ојачавање перитонеума“ великом ламином од учворених полиестерских влакана (дакрон или мерсилен) која се пласира између перитонеума и антериорног, постериорног, инфериорног и латералних зидова абдомена, кроз ниску средишњу абдоминалну инцизију. Мрежи-



Слика 3. Rives-ова репарација

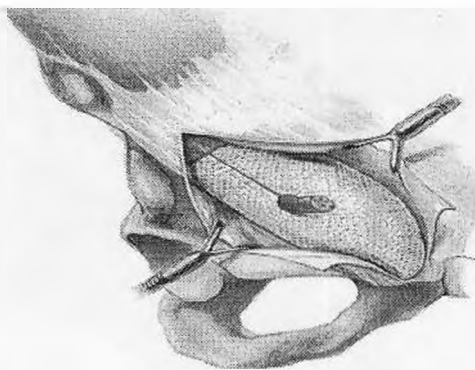
ца се протеже око доњег абдомена и карлице од једне до друге стране обухватајући доњу половину паријеталног перитонеума са којим због колагеног и ожиљног ткива током времена постаје инкорпорисана. Овај акт представља велико протетско ојачавање перитонеалног омотача које га чини потпуно нерастегљивим и потпуно неподобним за хернијацију, кроз било који актуелни или потенцијални орифицијум. Када је коректно постављена, велика мрежица не захтева нити један шав за причвршћивање. Она се држи на свом месту помоћу Pascal-овог закона хидростатског притиска (интраабдоминални притисак делујући преко перитонеалног омотача држи протезу на свом месту). На овај начин, протеза је одмах фиксирана ин ситу а касније и ојачана урастањем ожиљног ткива у мрежицу.

4) Rutkow-љева херниопластика

1993. године Robbins и Rutkow (13) су известили о својим резултатима на серији од 1563 херниопластика на свим типовима хернија, како примарних тако и рецидивних при чему су имали стопу рецидива од само 0,1%. Користили су равне парчиће полипропиленске мрежице (patch) са чепом (plaque) који су правили умотавањем мрежице у конични облик. Величина чепа је прилагођавана величини унутрашњег прстена или величини хернијалног дефекта а у дефект је увлачен прво узанији део чепа. Преко чепа полипропиленска мрежица је пласирана на антериорну површину задњег зида канала, безшавном техником. Овај графт је украјан да одговара величини и облику ингвиналног канала са раздвајањем латералног дела како би се обухватио фуникулус. Постоперативни бол је значајно смањен због минималне дисекције и одсуства тензије, као и због коришћења епидуралне анестезије.

5) Travasso техника

Нова техника која се заснива на минималној дисекцији ткива и пласирању посебне већ обликоване семипригидне мрежице која не прави наборе и коју није потребно сутурирати (sutureless preshaped mesh hernio-



Слика 4. Trabucco-ва sutureless preshaped mesh херниопластика

plasty) показала се изузетно ефикасном како у третману примарних тако и у третману рецидивних кила. Заснива се на принципу да је довољно ојачавање пода 'ингвиналне кутије' (inguinal box) који је према аутору ове методе код већине људи готово исих димензија и износи 8 x 5 cm. Технику је увео др Trabucco са Trabucco Hernia института у New Yorku. Посебна предност ове методе је што мрежицу (Hertra Mesh) није потребно сутурирати те у постоперативном току има много мањи проценат неуралгија од других безтензионих процедура које захтевају сутурирање мрежице у циљу њеног фиксирања.

6) PerFix Plug

Користи се у репарацији директне и индиректне киле применом plug-а (чеп) у облику кишобрана који се пласира у унутрашњи ингвинални прстен и сутурира за околно ткиво. Неки аутори су модификовали ову методу додајући patch (закрпу) за ојачавање херниопластике (14).

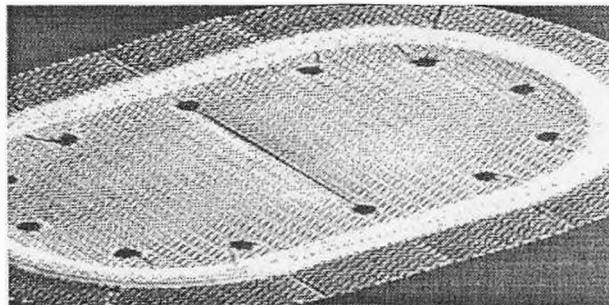
7) Kugel patch

Посебност ове методе је мрежица која на ободу има ојачање које мрежицу држи равном и спречава њено преклапање.

Ова метода се изводи кроз малу инцизију непосредно изнад унутрашњег прстена. Пажљивом дисекцијом се улази у преперитонеални простор где се пласира мрежица која се фиксира за околно ткиво једном појединачном сутуром (15). Ова метода има за циљ да заштити унутрашњи прстен и задњи зид ингвиналног канала као и феморални канал.

8) Prolene Hernia System (PHS)

PHS је метода која користи нову трокомпонентну мрежицу која се састоји из onlay графта (као код Lichtenstein-ове репарације) и underlay графта (као код Stoppine или Kugel-ове репарације) који су међусобно повезани конектором. Апонеуроza m.obliquus externus се отвара кроз инцизију на препони у дужини од 5 cm. Након одизања фуникулуса креира се предњи простор за пласирање онлау графта. Ако постоји килна кеса она се инвагинира кроз унутрашњи прстен назад у трбушну дупљу. Након тога се изврши дисекција преперитонеалног простора (Богрос-ов простор) (16). Цела



Слика 5. Kugel patch

мрежица се потом пласира кроз дефект на задњем зиду или кроз унутрашњи прстен (слика 6).

„Underlay graft“ се пласира преперитонеално при чему се он каудално простире до Cooper-овог лигамент-а чиме се штити феморални канал. „Onlay graft“ се пласира на задњи зид ингвиналног канала испод m.obliquus еxternus и интернуса и простире се преко туберкулум пубикума. „Onlay graft“ се причврсти за околно ткиво са три појединачне сутуре (једна се постави на пубични туберкул, друга на средини аркуса трансверзуса и трећа на средини ингвиналног лигамент-а). Фуникулус се обухвати засецањем „onlay“ компоненте (16).

АНЕСТЕЗИЈА

Данас се најчешће користи локална инфилтративна анестезија за репарацију ингвиналних хернија (17). Пацијент је будан и може да сарађује током операције, кашљањем или подизањем трупа, у циљу тестирања репарације, уз истовремено избегавање постоперативног дискомфорта који се јавља после опште анестезије, као што су кашаљ и повраћање. Локална инфилтрација је најбољи метод за амбулаторну хирургију у којој пацијент напушта болницу истог дана (чиме се такође постиже смањење трошкова). Спинална или епидурална анестезија су такође добар избор. Епидурална анестезија рапидно повећава своју популарност. Доказано је да нема велике разлике у кардијалном „out-put“-у, средњем артеријском притиску, укупном периферном отпору и ритму срца код пацијената који су били у општој анестезији или у регионалном блоку.

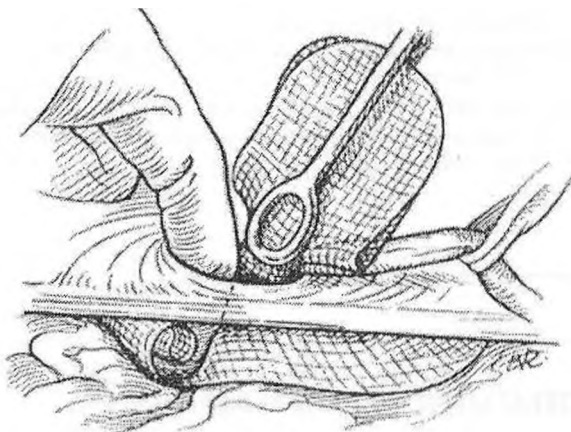
Регионална анестезија има предност над општом анестезијом и због мањег постоперативног бола (17). Даља предност регионалне анестезије је то што пацијент може да буде отпуштен неколико сати после операције. Треба истаћи да тип анестезије нема утицаја на стопу рецидива.

КОМПЛИКАЦИЈЕ У РЕПАРАЦИЈИ ИНГВИНАЛНИХ ХЕРНИЈА БЕЗТЕНЗИОНИМ МЕТОДАМА

Репарација хернија безтензионим методама је сигурна процедура, али као и све операције може да буде праћена општим или специфичним компликацијама.

А. Опште компликације

Опште компликације укључују плућне ателектазе,



Слика 6. Пласирање PHS мрежице

плућни емболизам, пнеумоније, тромбофлебитис и уринарну ретенцију (18). Већина од њих може да буде избегнута добром преоперативном припремом и раним устајањем из кревета. Главни разлог за постоперативну уринарну ретенцију је атонична дистензија бешике, која настаје услед препуњавања бешике које је изазвано искувише ентузијастичким приступом давања флуида током операције, као и после ње.

Б. Локалне компликације

1) Хеморагије

Екхимоза коже око инцизије је уобичајена. Понекад мала количина крви може да се нађе и у кожи пениса и скротума. Ова крв се апсорбује и она нестаје у току неколико дана. Скротални хематоми могу достићи велике размере али се и они временом ресорбују. Понекад их је потребно аспирирати или хируршки одстранити, а то понекад није могуће, јер крв имбибира скротална ткива. Ретко ови хематоми постану инфицирани и тако настали абсцес мора бити дрениран.

2) Постоперативна неуралгија

Нерви овог региона се често повређују током операције ингвиналних хернија. Главни нерви су илиохипогастрични, илионингвинални и генитофеморални, тачније његова генитална грана. Теоријски гледано они треба да буду сачувани током операције, али у пракси то често није могуће. Илиохипогастрични нерв често бива трансциран приликом елевације горњег листа апонеурозе м. obliquus externus. Илионингвинални нерв може да буде искидан приликом мобилизације фуникулуса, а генитална грана генитофеморалног нерва може да буде пресечена приликом ексцизије м. цремастера (19). Ове повреде изазивају различите степене анестезије или парестезије у региону сензорне дистрибуције ових нерава, што пролази после неколико недеља или месеци.

3) Инфекције рана

Инфекција ране је један од потенцијалних разлога за рецидив херније. У специјализованим установама за амбулаторну хирургију инциденца постоперативних инфекција ране износи око 1% и мање. У општим бол-

ницама може да варира и до 5%. Оваква стопа вероватно није права јер се сматра да је много већа али је податак такав зато што се већина ових инфекција јавља тек после изласка пацијента из болнице па једноставно не улази у хируршку архиву.

Пре употребе мрежице херниопластика се сматрала чистом процедуром која није захтевала профилактичку примену антибиотика. Због мишљења да је при употреби безтензионих процедура повећан ризик од настанка инфекције многи хирурзи су профилактички примењивали антибиотике. Касније је доказано да настанак инфекције при примени мрежица није последица примене саме мрежице већ мултифиламентног шавног материјала. Примена монофиламентног шавног материјала смањила је појаву инфекција (20). Ипак, многи хирурзи препоручују примену једне периперативне дозе цефалоспорина код болесника који се подвргавају безтензионим херниопластикима.

4) Сером

Сером представља колекцију серума у хируршкој рани. Садржи леукоците и нешто еритроцита. Величина колекције директно зависи од опсежности дисекције ткива и мртвог простора који заостаје у рани. Сером се чешће јављају код безтензионих херниорафијама како због трауме ткива тако и због реакције на странио тело (21). По правилу се сером јавља трећег или четвртог постоперативног дана. Обично се сером ресорбује након 2 до 3 недеље и не захтева никакав третман.

ЗАКЉУЧАК

Безтензионе процедуре су изузетно сигурне и ефикасне методе у третману препонских кила. У последње две деценије широко су прихваћене у свету тако да данас 80% свих репарација у херниологији у високо развијеним западним земљама отпада на ове методе. Ако се коректно примене уз поштовање основних принципа који су дефинисани у највећим херниолошким центрима у свету дају стопу рецидива мању од 1%.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Lichtenstein IL. Hernia Repair Without Disability. St. Louis, Mo: Ishiyaku Euroamerica Inc; 1986.
2. Nyhus LM. An anatomic reappraisal of the posterior inguinal wall. Surg Clin North Am. 1964;44:1305.
3. Nyhus LM, Condon RE. Hernia. 3rd ed. Lippincott; 1989:263-64.
4. Nyhus LM. A Classification of Groin Hernia. In: Arregui ME, Nagan RF, eds. Inguinal Hernia: Advances or Controversies? New York, Radcliffe Medical Press; 99-102.
5. Bax T, Sheppard BC, Crass RA. Surgical options in the management of groin hernias. Am Fam Physician. 1999;59:893-906.
6. Gilbert AI. Inguinal hernia repair: biomaterials and sutureless repair. Perspect Gen Surg. 1991;2:113-129.
7. Usher FC, Cogan JE, Lowry TI. A new technique for the repair of inguinal and incisional hernias. Arch Surg. 1960;81:187-194.
8. Lichtenstein IL, Shulman AG, Amid PK, Montllor MM. The tension free hernioplasty. Am J Surg. 1989;157:188-193.
9. Stoppa RE, Rives JL, Walaumont CR, Palot JP, Verhaeghe PJ, Delattre. The use of Dacron in the repair of hernias of the groin. Surg Clin North Am. 1984;64:2:269-285.
10. Schockett E. Routine rapid preperitoneal Marlex mesh buttressing

- in the repair of all inguinal hernias. *Contemp Surg.* 1985;26:22-27.
11. Wantz GE. Prosthetics: Their Complications and Management, Part I. In: Bendavid R, ed. *Prosthesis in Abdominal Wall Hernias*. Austin, Tex: RG Landes Co: 1994:326-329.
 12. Francioni G. Prosthetics: their complications & management. In: Bendavid R, ed. *Prostheses and Abdominal Wall Hernias*. Boca Raton, Fla: CRC Press Inc.; 1994.
 13. Robbins AW, Rutkow IM. Mesh-plug hernioplasty. *Surg Clin North Am.* 1993;73:501-512.
 14. Nyhus LM, Condon RE, Harkins HN. Clinical experiences with preperitoneal hernia repair for all types of hernia of the groin. *Am J Surg.* 1960;100:234-244.

TENSION-FREE PROCEDURES IN THE TREATMENT OF GROIN HERNIAS

Dragan J. MILIC¹, Miljko A. PEJIC²,

1. Surgical Clinic Clinical Centre Nis; 2. Surgical department Health Centre Uzice

Hernia repair is one of the most common surgical procedures performed in the United States, with 700,000 operations performed each year. Improvements in surgical technique, together with the development of new prosthetic materials and a better understanding of how to use them, have significantly improved outcomes for many patients. These improvements have occurred most notably in centers specializing in hernia surgery, with some institutions reporting failure rates of less than 1%. In contrast, failure rates for general surgeons, who perform most hernia repairs, remain significantly higher. This has important socioeconomic implications, adding an estimated \$28 billion or more to the cost of treating the condition, based on calculations utilizing conservative estimates of failure rates and the average cost of a hernia repair. Success of groin hernia repair is measured primarily by the permanence of the operation, fewest complications, minimal costs, and earliest return to normal activities. This success depends largely on the surgeon's understanding of the anatomy and physiology of the surgical area as well as a knowledge of how to use most effectively the currently available techniques and materials.

The most important advance in hernia surgery has been the development of tension-free repairs. In 1958, Usher described a hernia repair using Marlex mesh. The benefit of that repair he described as being "tension-eliminating" or what we now call "tension-free". Usher opened the posterior wall and sutured a swatch of Marlex mesh to the undersurface of the medial margin of the defect and to the shelving edge of the inguinal ligament. He created tails from the mesh that encircled the spermatic cord and secured them to the inguinal ligament.

Every type of tension-free repair requires a mesh, whether it is done through an open anterior, open posterior, or laparoscopic route. The most common prosthetic open repairs done today are the Lichtenstein onlay patch repair, the PerFix plug and patch repair, the Prolene Hernia System bilayer patch repair and Trabucco's sutureless preshaped herniorraphy.

General surgeons today have access to a wider and more sophisticated range of synthetic biomaterials for use in hernia repair than ever before. The advantages and disadvantages of each of these devices must be understood, however, before surgeons select any of these implants.

Meanwhile, a 1997 study of various biomaterials used in

abdominal wall hernia repair further reported that the risk of infection, seroma formation, biomaterial-related intestinal obstructions, and other complications can be minimized or eliminated by understanding the process underlying these problems and taking proper precautions.

The surgeon's choice of the prosthesis used in hernia repair is based on a combination of factors, including patient characteristics; clinical experience, training, interest, and skill; understanding of the range of products available and the clinical studies that may have been performed on each; and the surgeon's familiarity with a particular product and/or surgical approach.

Innovations in technique and product design will no doubt continue to spur advances in hernia repair, and it is hoped that they will continue to improve outcomes. The availability of these outcomes data, along with the ongoing accumulation of clinical experience with a broad range of materials and techniques, will help surgeons to better identify the most appropriate prosthesis for the clinician and the patient.

It appears that herniology will remain in the realm of the surgeon, since it is doubtful that any medical measures will replace the operative treatment for abdominal wall hernias. Although operative procedures are not yet ideal, important advances have been made in herniorraphy resulting in improved outcomes: The use of local techniques has maximized the safety of anesthesia; time needed for care has been minimized, with most procedures now being done on an outpatient basis; and better instruments and prosthetic devices have dramatically improved patient outcomes. However, a greater appreciation for the vulnerability of the entire myoepectineal orifice - and the secondary effects of localized mesh grafts - is necessary to avoid iatrogenically created recurrences. An increased awareness of these factors by both general surgeons and hernia specialists alike will improve results for all patients undergoing hernia surgery.

Key words: tension-free, herniorraphy, groin, hernia

Dr Dragan J. Milic
Hirurška klinika KC Niš
Bulevar Nemanjića 72a/25
18 000 Niš
e-mail: dmilic@ptt.yu

15. Kugel RD. Minimally invasive, nonlaparoscopic, preperitoneal, and sutureless, inguinal herniorrhaphy. *Am J Surg.* 1999;178:298-302.
16. Gilbert AI. Sutureless repair of inguinal hernia. *Am J Surg.* 1992;163:331-335.
17. Young DV. Comparison of local, spinal, and general anesthesia for inguinal herniorrhaphy. *Am J Surg.* 1987;153:560-563.
18. Amid PK, Shulman AG, Lichtenstein IL. Careful scrutiny of the open „tension free“ hernioplasty. *Am J Surg.* 1993;165:369-371.
19. Starling JA, Harms BA. Ilioinguinal, iliohypogastric and genito-femoral neuralgia. In: Bendavid R, ed. *Prostheses and Abdominal Wall Hernias.* Austin, Tex: RG Landes Co; 1994:351-356.
20. Gilbert AI, Felton LL. Infection in inguinal hernia repair considering biomaterials and antibiotics. *Surg Gynecol Obstet.* 1993;177:126-130.
21. Bendavid R. Seromas and prostheses, Part I. In: Bendavid R, ed. *Prostheses and Abdominal Wall Hernias.* Austin, Tex: RG Landes Co; 1994:367-369.

НАСТАНАК УРОЛОГИЈЕ ПОЧЕТКОМ ДВАДЕСЕТОГ ВЕКА

Пут од општег хирурга до врхунског специјалисте

Иван М. ИГЊАТОВИЋ

Уролошка клиника, Клинички Центар Ниш

КРАТАК САДРЖАЈ: Настанак урологије као посебне научне дисциплине зависио је од неколико фактора. Ендоскопска дијагностика, радиолошка дијагностика и оперативна техника у општој хирургији је омогућила извођење дужих и компликованијих операција. Исходиште за развој урологије биле су велике хируршке школе Француске и Немачке одокле су проистекли први уролози од хирурга који су се бавили операцијама на уротракту. Први ендоскоп је представљен 1806., а дефинитивно је добио данашњу форму 1879. Примена рентгенског зрачења почела је 1895., а својом каснијом употребом у виду цистогрaфије, пијелогрaфије и интравенске урогرافیје је искоришћено да би се добила слика горњег уротракта. Кључни елемент и развоју оперативне технике било је увођење анестезије, асепсе, и проналаз инстумента за хемостазу. За један век развоја урологије је прошла пут од потпуне непознанице до дисциплине са најбоље разрађеном дијагностиком.

Кључне речи: ендоскопија, радиологија, дијагностика

УВОД

Деветнаести век представљао је златно доба за развој хирургије. Радови William Morton-а (анестезија), Lister-а (асепса и антисепса) и проналазак васкуларне клеме по Реан-у, донели су многа технолошка олакшања у извођењу оперативне медицине. С друге стране, немачка филозофска школа је почела да примењује индуктивни принцип у доношењу закључака. За разлику од претходних времена када је целокупно стање болесника коришћено за доношење закључака о појединој болести, новим филозофским приступом морало се доћи до обијашњења узрока симптома локално, а тек потом их генерализовати. Тиме је у медицини афирмисан индуктивни принцип закључивања (од појединачног ка општем), за разлику од претходно примењене дедуктивне методологије (од општег ка појединачном) (1).

Анатомија генитоуринарног тракта условљава да највећи број обољења није доступан клиничком прегледу. За успешно оперативно лечење било је неопходно разрадити методологију да се ови органи учине на неки начин непосредно или посредно видљивим што је био сан медицине још од античког времена. Видљивост је постигнута методама радиолошког прегледа и ендоскопског прегледа генитоуринарних органа. Као исходиште за настанак првих уролога послужиле су велике европске хируршке школе (немачка и француска) које су поставиле темељ практичним и теоријским знањима у урологији.

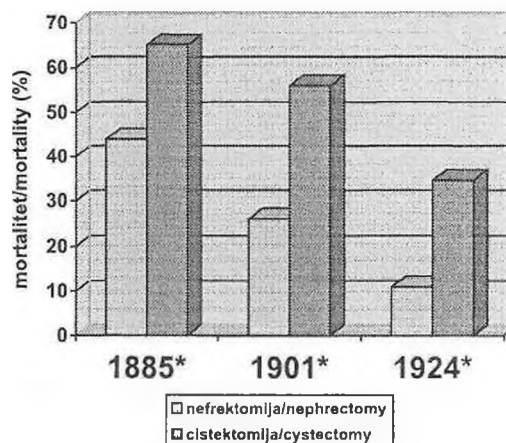
ЕВРОПСКЕ ХИРУРШКЕ ШКОЛЕ

Оснивачем европске урологије сматра се по многим ауторима Joakim Casimir Felix Gyon (1831-1920) који



Слика 1. Факсимил оригиналног рада о пијелогрaфији
Figure 1 Facsimile of the original paper about pyelography

Рај је прихваћен за штампу 25.4.2002.



Графикон 1. Морталитет уролошких операција

Graph 1. Mortality of urologic operations

*. година су оквирна, са збирним статистикама

*. years are approached with the overall statistics

Jean Casimir Felix Guyon (1831-1920)	отац модерне урологије the father of modern urology
Joseph Frederic Charier (1803-1876)	универзална мера за инструменте universal measurement unit (0,33mm)
August Nelaton (1807-1873)	катетер од каучука/ rubber catether
Pierre Jules Benique	метални дилататори/metal dilators
August Mercier	"Coude" катетер/"Coude" catether

Табела 1. Најзначајнији уролози у Француској и њихов допринос (XIX век)
Table 1 The most important urologists in France and their contribution (XIX century)

је разradio и предложио модел специјалистичког стажирања и формулисао принципе рада у урологији. Он је наследио катедру хирургије од Civiale-a у болници Necker у Паризу. Поред њега неопходно је поменути капитални допринос Augusta Nelatona захваљујући коме је у употребу уведен катетер од гипког каучука-не-сумњиво најупотребљиванији, и вероватно најкориснији, уролошки инструмент. Многобројни су доприноси које су дали француски аутори на практичном плану (дилататори по Benique-у, ноктић цистоскопа по Albarran и сл. који је омогућио катетеризацију уретера). Након Guyona катедру урологије најпознатије Париске болнице преузео је Joakim Albarran (1860-1912), једно од доминантних имена француске урологије. По речима савременика био је „обдарен многим талентима и све их је у пуној мери користио“, аутор капиталног дела „Оперативна медицина урогакта“ (1909) које се и данас, након једног века, сматра употребљивим (2).

Немачки аутори постали су доминантни у Европској стручној јавности неколико деценија касније, када је оперативна техника много напредовала. Свакако да треба посебно поменути Gustav Simon (1824-1876), професора хирургије из Хајделберга, коме припада ауторство за прву учињену нефректомију, и Bernarda Bardenhauera (1839-1913) аутора оперативне ретроперитонеалне експлорације и тоталне цистектомије са деривацијом мокраће. James Israel (1848-1926) један је од најважнијих уролога у Немачкој нешто касније. Био је аутор антологијских уджбеника „Хируршка обољења бубрега“ и „Хирургија бубрега и уретера“ и оснивач угледног часописа „Folia urologica“. Године 1908 председавао је првим конгресом међународног удружења уролога (1, 3).

Тешко је данас и замислити под каквим оптерећењем се радило у време када ни базична физиолошка сазнања нису била позната (Симон је експериментално оперисао 30 паса пре прве нефректомије да би видео да ли се може живети без једног бубрега) (1), а хируршка техника слаба и без адекватне реанимације. Оперативни рад на бубрегу био је, као и обично, првих година веома оспораван а поготову тотална цистектомија која се због великог морталитета све до другог светског рата није радила рутински (1). На графикону 1 су дате оквирне стопе морталитета крајем XIX и почетком XX

века, које указују да су и пацијенти и лекари морали бити изузетно храбри.

Уколико се томе дода да се преоперативно није могла са сигурношћу одредити понекад и страна са које ће се оперисати, а поготову не нешто прецизније, операције на урогениталном тракту су у страху назване „путем у непознато“ (1).

ЕНДОСКОПИЈА

Развитак ендоскопије уопште, почео је употребом „lichtleiter-a“ (Lichtleiter=водич светла), примитивним уређајем којим је рефлектована светлост свеће у мокраћну бешику. Уређај је 1806. представио Phillip Bozzini, немац, син италијанског емигранта. Научна јавност је међутим уређај одбацила као велик и непрактичан. Након тога годинама су стидљиво биле у примени комбинације огледала конусног облика којима се рефлектовала светлост и истовремено посматрала унутрашњост мокраћне бешике. Било је потребно пуних двадесет година док је Desormaux представио цистоскоп (1827) који је имао боље осветљење мокраћне бешике помоћу мешавине терпентина и алкохола. Чињеница је да је заједничко обележје свих ових уређаја било да је осветљеност унутрашњости бешике слаба, нема повећања, па се промене не виде довољно јасно те да остаје велики непрегледни део бешике (4).

Обзиром да женска уретра има одређене повољности за извођење цистоскопије (кратка је, нема простате), почетком века у Америци је била веома популарна техника „аероцистоскопије“ - пуњења бешике ваздухом и посматрање „под спекулумом“ али са свим наведеним недостацима (5). Maximilian Nitze (1848-1906), немачки војни лекар, дошао је на идеју да извор светла треба померити у унутрашњост бешике, а прегледност поправити уградњом система сочива, што је резултирало настанком цистоскопа по Nitze-Leiteru 1879. године сличног данашњем. Развој оваквог цистоскопа касније је допуњен радовима Casperга и Albarrana којим је омогућено да се лакше учини катетеризација уретера ретроградно. Усијана платинска жица замењена је сијалицом, а потоња извором хладног светла (3, 4). Принцип рада је до данас остао исти.

Проналазак ендоскопије био је велико олакшање у раду. Могла се прегледати унутрашњост бешике, сагледати елиминација урина из орифицијума уретера,

Gustav Simon (1824-1876)	прва нефректомија/ first nephrectomy
Bernard Bardenhauer (1839-1913)	цистектомија, уретеролитотомиија, експлорација ретроперитонеума, поларна ресекција cystectomy, ureterolithotomy, retroperitoneal exploration, polar resection
Ernst Kuster (1839-1930)	пијелостомиија/ pyelostomy
James Israel (1848-1926)	екстраперитонеални приступ бубрегу extraperitoneal approach to the kidney
Otto Zuckerkandl (1861-1921)	перинеална простатектомија perineal prostatectomy

Табела 2. Најзначајнији уролози у Немачкој (XIX век) и њихов допринос
Table 2 The most important urologists and their contribution in Germany (XIX century)

који се могли сондирати ради узимања узорака мокраће. Да би сазнања била потпунија потребно је било учинити видљивим горњи уротракт (4, 5).

РАДИОЛОГИЈА

Радовима Wilhelma Konrada Rontgena из 1895. уведено је у праксу рентгенско зрачење. Први снимак уротракта добио је John Mc Intyre из Глазгова који је 1897. године експонирао фото плочу 12 минута на којој се видео камен бубрега а налаз је касније оперативном потврђен (6).

Проблем са органима уротракта, за разлику од коштаног зглобног система, је био у томе што захтевају контрастно пуњење да би се учинили видљивим. Прва пуњења бешике учињена су раствором бизмута (по угледу на дигестивни тракт) али нису дала резултате. Први цистограм учинио је Fridrich Voelker 1904. године. Могућност контрастног приказивања горњег уротракта откривена је случајно, током цистографије, код детета са обостраним везико-уретералним рефлуксом. Као контрастно средство коришћен је расвор Колларгол-а (колоидни раствор сребра). Док цистоскоп није усавршен катетеризовање уретера вршено је поступком тзв. „Симонизације“ хипердилатације женске уретре и увођењем сонде прстом, а касније „спекулумом“, али само код жена. Цистоскопска катетеризација уретера омогућила је да 1906. буде објављен резултат првих 11 ретроградних пијелографија /7, 8/. Истовремено је откривен читав дијапазон потребних сазнања садржан у радиолошкој слици уролошких обољења, толико разуђен, да су се њиме морали бавити засебни специјалисти. Тако је 1913. године на конгресу уролога Немачке главна тема била радиолошка дијагностика (6).

Убрзо се видело да ретроградно пуњење контрастом има бројне недостатке: захтева обучене ендоскописте, опасно је, забележено је неколико смртних случајева, уноси инфекцију, нема података о функцији бубрега и сл. Неки аутори га уопште нису прихватили а и сам Leopold Casper, један од оснивача немачке уролошке школе, саветовао је да је „неопходно велико искуство за адекватну примену која није несумњиво корисна“ (6). Постало је очигледно да је неопходно створити перорално или парентерално контрастно средство које ће се примењивати лако и без компликација.

Двадесетих година експериментелни радови са једињењима јода су били започели када је у Европу дошао Moses Swick (1900-1985) амерички стипендиста. Он је радио на интерном одељењу Leopolda Lichvitzа где се тестирао „Selectan“ производ фирме „Schering AG“ као хемиотерапеутикум против инфекција кокама. Swick је успео да поједине делове тог једињења супституише јодом и тако је настао први комерцијални контраст „Uroselectan“. Око 1922. у Немачкој је почела да се изводи интравенска урографија а 1929. је званично представљена на одељењу Aleksandra von Lichtenberga и публикована у часопису „Klinische Wochenschrift“ (9).

Интравенска урографија је била метода чије се тумачење развијало деценијама и до неслућених висина подигло број информација које се добијају адекватном интерпретацијом. Lichtenberg је значај урографије сумирао рекавши да она представља „анатомски и функционални резиме свих догађаја на нивоу уротракта“ (6).

ЗАКЉУЧАК

Примена принципа опште хирургије, уз употребу ендоскопије и контрастног снимања учинила је да урологија постане посебна научна дисциплина, захваљујући знањима и вештинама које су потребне, а синтагма „пут у непознато“ постала је ружна прошлост. Урологија је данас захваљујући ендоскопској и радиолошкој дијагностици постала образац селективне хирургије.

ЛИТЕРАТУРА

1. Moll F. Anfänge der modern Urochirurgie im 19. Jahrhundert In : Streiflichter aus der Geschichte der Urologie. Springer 2000; 16-61.
2. Jardin A. The history of urology in France. In: De Historia Urologiae Europaeae. Historical Committee European Association of Urology (Eds). 1998, vol.3; 11-35.
3. Murphy JTL. Endoscopy In : History of Urology, Chareles Thomas publisher 1972; 180-187.
4. Shultheiss D, Jonas U. Aerostoskopie- Historischer Rückblick auf einen Irrweg der Endoskopie. Urologe (B) 1998, 38: 374-378.
5. Guddat M. Nitzes Habilitationsverfahren. Urologe (B) 1997; 37: 381-383.
6. Moll F. Einföhrung der Röntgentechnik in die Urologie. In: Streiflichter aus der Geschichte der Urologie. Springer 2000; 109-122.

7. Rathert P, Moll F, Schultheiss D. Highlights in the history of urology in Germany. In: De Historia Urologiae Europaeae. Historical Committee European Association of Urology (Eds). 1997, vol. 5; 45-75.
8. Voelker F, Lichtenberg A. Pyelographie. Munch Med Wschr 1906; 53:1 05-107.
9. Swick M. Darstellung der Niere und Harnvege im Rontgenbild durch intravenose Embringung eines neuen Kontraststoffes, des Uroselectans. Klin Wschr 1929, 8: 2087-2089.

APPEARANCE OF UROLOGY AT THE BEGINNING OF XXTH CENTURY from the general surgeon up to the highly trained specialist-

Ivan M. IGNJATOVIC
Uroloska klinika, Klinicki Centar Nis

Evolution of urology as a separate scientific discipline depends on several factors. Endoscopic diagnostics, radiological diagnostics, and operative techniques in general surgery, had provided an ability to perform more complex and longer operations. Urology had evolved from the great schools of surgery in Germany and France, and their the most important surgeons, who were interested in urological surgery. The first endoscope was introduced in 1806, and received today's form in 1879. Application of "X" rays in medicine started in 1895, and it was later applied as a cystography, retrograde pyelography as well as intravenous urography.

The most important thing for the operative technique evolution were application of anesthesia, asepsis and new hemostatic devices. During the one century long development, urology had passed the way from completely unknown field, up to the discipline with the best diagnostic preciseness.

Key words: endoscopy, radiology, diagnostics

Dr Ignjatovic M. Ivan
B. Nemanjica 31/36
18000 Nis
Email: ivanig@bankerinter.net

ИНТЕРНА МЕДИЦИНА ДАНАС И ПРАВЦИ ЊЕНОГ РАЗВОЈА

У организацији Академије медицинских наука Српског лекарског друштва одржан је 29.03.2002. године у Београду округли сто под називом {Правци развоја интерне медицине данас}. Учесници округлог стола били су:

- проф. др Лазар Лепшановић, организатор и модератор (Нови Сад),
- проф. др Растибор Мићић (Београд),
- проф. др Драгољуб Манојловић (Београд),
- проф. др Максимилијан Коцијанчић (Београд), и
- проф. др Душан Пејин (Нови Сад).

О данашњем положају интерне медицине у свету и у нашој земљи и о перспективама њеног даљег развоја говорио је Л. Лепшановић, а о развоју интерне медицине у Србији, њеној интегративно-синтезној улози и о значају хуманог и етичког образовања током додипломских и последипломских студија Р. Мићић. Проблем реформе школовања лекара на специјализацији елаборирао је Д. Манојловић, док је М. Коцијанчић говорио о континуираној и систематској постспецијалистичкој едукацији и иновацији знања, приказујући уз то рад Секције за интерну медицину СЛД, Југословенског друштва за интерну медицину (ЈУДИМ) и његову сарадњу с Интернационалним друштвом за интерну медицину (ИСИС) и регионалном асоцијацијом интерниста централне и источне Европе. Излагање Д. Пејина било је посвећено односу опште интерне медицине и њених бројних субспецијалности, као и о новим моделима школовања специјалиста опште интерне медицине.

На основу свих излагача и живе дискусије која је затим уследила, донети су одговарајући закључци. Одлучено је да се закључци доставе свим релевантним стручним и друштвеним факторима - Министарству здравља Републике Србије, Покрајинском секретаријату за здравље, рад и социјалну политику, председницима Српског лекарског друштва и Академије медицинских наука, као и свим медицинским факултетима у земљи. У циљу информисања ширих лекарских кругова са изнетим ставовима на овом скупу, договорено је да се овај текст такође објави у {Српском архиву} и {Медицинском прегледу}.

ЗАКЉУЧЦИ ОКРУГЛОГ СТОЛА О ПРАВЦИМА РАЗВОЈА ИНТЕРНЕ МЕДИЦИНЕ ДАНАС:

1. Интерна медицина - чији се почетак као засебне клиничке дисциплине везује за април 1882. године када је у Висбадену одржан први немачки конгрес интерне медицине - налази се данас у фази озбиљног преиспитивања њеног места и улоге у систему целокупне здравствене заштите, како у свету тако и у нашој земљи.

2. Развитак врло уских субспецијалности у оквиру интерне медицине довео је до неслуђених напредака у разумевању природе појединих обољења и у њихо-

вој дијагностици и лечењу. Међутим, што је истовремено допринело да општа интерна медицина почне да губи свој идентитет и своју интегративну, синтезну улогу у решавању интернистичких проблема у најширем смислу те речи. Постојећи Правилник о специјализацијама здравствених радника и здравствених сарадника Републике Србије, ако се изоставе стоматолози, предвиђа 40 специјалности и 47 субспецијалности, а међу овим последњим чак је 12 из домена интерне медицине, не рачунајући при томе интернистичке дисциплине у ширем смислу, као што су инфектологија, пнеумофтизиологија или, чак, неурологија. Није уопште спорно да су и општа интерна медицина и њене бројне субспецијалности неопходне, али свакодневно искуство показује да постоје бројне потешкоће и препреке у њиховом синхронизованом развоју и комплементарном деловању. Данас се свуда у свету, посебно у Европској унији и САД, ствара да је неопходно повратити улоге специјалисти интерне медицине и реafirмисати улогу интерне медицине као стожера око којег се окуљају многобројне субспецијалности настале у њеном окриљу.

3. Међу бројним разлозима који намећу потребу не само опстанка већ и даљег развоја интерне медицине најважнији су следећи:

- интегративна, синтезна улога интерне медицине; неоспорно је да једино лекар са солидним познавањем целокупне интерне медицине може начинити поуздану интерпретацију често веома комплексног клиничког налаза, многобројних допунских анализа и прегледа, као и мишљења различитих субспецијалиста и у целинском следевању здравственог стања једне особе, а не изоловано једног органа, или, чак, само једне болести;
- потребе за интернистима у мањим болницама (без строго издвојених субспецијалистичких одсека или одељења) и ванболничким установама, без обзира да ли је у питању јавна или приватна здравствена делатност;
- потребе за профилом општег интернисте које произилазе из концепта {болесничка постеља у стану болесника} и померања интерне медицине на ниво примарне здравствене заштите;
- формирање уских субспецијалиста, без обзира о којој је субспецијалности реч, немогућа је без темељног и широког познавања опште интерне медицине; у ствари, уска субспецијализација могућа је једино као надградња на темељима опште интерне медицине а никако као њена замена;
- квалитетна и добро распоредјена интернистичка служба растеређује рад субспецијалиста;
- добро организована интернистичка служба омогућава квалитетнију, рационалнију и јефтинију здравствену заштиту;
- озбиљне потешкоће и проблеме које дезинтеграција интерне медицине ствара на наставном и

педагошком плану, почев још од додипломских студија.

4. Савремено организована здравствена заштита захтева да се значајно повећа број интерниста у нашој земљи, првенствено у односу на број субспецијалиста. *Предности треба даћи формирању комисијених општих интерниста који, уз то, могу бити усмерени у неку од њених субспецијалности* (према сопственом избору или локалним потребама).

5. У систему целокупне здравствене заштите специјалисти интерне медицине треба да се постепено укључују у примарни ниво (уз породичног лекара, општег педијатра и гинеколога).

6. У складу с измењеном патологијом савременог човека, продужавањем животног века људи, утицајем измењених еколошких чинилаца, савременим могућностима у дијагностици и лечењу, мења се у великој мери домен делатности и профил савременог интернисте. То подразумева, пре свега, далеко већа и, нарочито, практична знања из ургентне интерне медицине, затим геријатрије, онкологије, клиничке фармакологије, токсикологије, као и солидно и активно познавање одређених ултрасонографских, ендоскопских и неких других дијагностичких и терапијских поступака. Чињеница да је савремена медицина порушила баријере између клиничке и превентивне медицине захтева од савременог интернисте превентивни приступ у свакодневном практичном раду.

7. Неодложно су потребне темељне измене и допуне програма специјализације интерне медицине. *Реформа школовања интерниста треба, пре свега, да има за циљ премештање тежишта са теоријских на практична знања*. Теоријску наставу треба свести на највише 30% целокупне наставе, а уместо предавача ex cathedra увести клиничке часове с активним учешћем специјализаната. С друге стране, *практичну наставу и увежбавање вештина повећати на 70% целокупне наставе и спроводити је уз сталну контролу наставника или искусних интерниста*. Неопходно је увести обавезу активног, неформалног ноћног дежурства у болницама и клиникама, као и рад у службама ургентне интерне медицине.

Од великог је значаја да се специјализација обавља у посебним установама које се искључиво баве последипломским усавршавањем лекара и које су компетентне у кадровском погледу, у погледу опреме и могућности за тренинг у појединим вештинама као и у односу на патологију која се у тим установама третира.

Завршни специјалистички испит треба такође прекомпоновати и тежиште са теоријског (како је данас случај) померити на практични део испита.

8. *Сматрамо да је најцелисходније одмах прихватити модел школовања интерниста и субспецијали-*

ста појединих грана интерне медицине који предлаже Европски савет за интерну медицину за све земље Европске уније. По том моделу предвиђа се да специјализација траје шест година, с тим да се обавља у две фазе. Прве две године представљају заједничку општу интернистичку едукацију (која се стиче у општим интерним одељењима, на пријему хитних случајева и у јединицама за интензивну терапију и негу), а следеће четири године представљају усмерену специјализацију опште интерне медицине (која се претежно састоји у практичном раду у високо специјализованим центрима) или одређених субспецијалистичких дисциплина.

9. *Постспецијалистичка едукација и иновација знања мора бити перманентна, редовна, ситуационо осмишљена и законски регулисана од стране Лекарске коморе или других надлежних државних органа*. Она подразумева, пре свега, обавезне повремене боравке у квалификованим клиничким центрима у циљу иновације знања и, посебно овладавања новим дијагностичким и терапијским поступцима, а затим и учешће на разним семинарима и симпозијумима (у чему значајну улогу треба да има Југословенско друштво за интерну медицину и Секција за интерну медицину СЛД). Сертификати о успешно обављеним наведеним видовима едукације морају постати неопходни за продужавање дозволе за рад специјалиста интерне медицине (и свих субспецијалиста), чиме би се, на одређен начин, временски лимитирало трајање дипломе о завршеној специјализацији.

10. Модерна и софистицирана технологија у савременој медицини уопште води обездуховљењу и дехуманизацији односа лекар - пацијент. Због тога се током школовања, почев од додипломске наставе, а посебно током специјализације, далеко већи значај мора посветити формирању хуманог етичког лика будућих интерниста.

Проф. др Лазар Лепишановић



Svake godine, 40% populacije doživljava vrlo izražena osećanja depresivnog raspoloženja, nesreće i razočaranja. Približno 25% osoba doživi svoju prvu epizodu bipolarnog afektivnog poremećaja, (manično-depresivni poremećaj) pre dvadesete godine života. Stopa suicida je 30 puta veća od one u opštoj populaciji. **Valproati**, u svetu afirmisani antiepileptici farmaceutske kompanije **Sanofi-Synthelabo**, od 2000. godine ekspanzivni su psihostabilizatori u terapiji ovog poremećaja.

Desetogodišnja saradnja kompanija **Sanofi-Synthelabo** i **ZORKAPharme**, danas, novu dimenziju dobija u okviru **koncerna Hemofarm**, u unapređenju vodiča dobre kliničke prakse u Srbiji.

Detaljne informacije dostupne na zahtev.



"ZORKA Pharma", a.d. Šabac
Odeljenje marketinga i prodaje Beograd
Goce Delčeva 44, tel.: 011/675-482, fax: 011/675-181
www.zorkapharma.co.yu; e-mail: office@bg.zpharma.co.yu

u saradnji sa

sanofi~synthelabo

Chymoral-100 Forte

1 dražeja sadrži: prečišćenu smešu tripsina i himotripsina sa specifičnom enzimskom aktivnošću od 100 000 Armour-ovih jedinica.

ENZIMSKI PREPARAT SA TRIDESET GODINA ISKUSTVA!

Skraćuje vreme oporavka za 50% kod zapaljenskih edema i hematoma, sportskih povreda, preloma, povreda mišića, upalnih procesa, postoperativnih stanja, hroničnih respiratornih oboljenja.

Chymoral-100 Forte ispoljava:

* antiinflamatorno, antieksudativno i mukolitičko dejstvo.

Chymoral-100 Forte:

- ubrzava lečenje zapaljenskih procesa
- smanjuje viskoznost bronhijalnog sekreta i olakšava njegovo iskašljavanje
- sprečava pojavu ili ubrzava resorpciju edema i hematoma
- iščezavanjem otoka, eksudata i krvnih podliva normalizuje se lokalno poremećena cirkulacija krvi i limfe.



Galenika a.d.

Program parafarmaceutike: Prodaja 3071 185,
Marketing 3071 972, 3071 297, fax: 3072 065



VitUp!®

PALETA VITAMINSKO - MINERALNIH PREPARATA U NOVOM RUHU!

Sant-E-Gal

- Usporava proces starenja
- Jača imunitet i održava vitalnost
- Podstiče seksualne funkcije

Oligogal Se

- Poboljšava otpornost
- Štiti organizam od delovanja zračenja i stresa
- Sprečava pojavu raka

Oligovit

- Reguliše brojne biohemijske procese
- Namenjen je mladim i starim osobama, sportistima, trudnicama i dojiljama

Beviplex N

- Utiče na pravilan rast i razvoj dece
- Preporučuje se osobama trećeg doba
- Koristi se pri teškim fizičkim i umnim naporima i nakon duže upotrebe antibiotika



Program parafarmaceutike: Prodaja 3071 185, Marketing 3071 972, 3071 297, fax: 3072 065

 **Galenika a.d.**



Epilepsija je veliki zdravstveni problem koji pogađa jednog od sto pedeset ljudi, širom sveta (prevalenca 0,7%). Iskustvo konvulzivnih napada pri visokoj telesnoj temperaturi, apstinencijalnim krizama bolesti zavisnosti, poremećajima funkcija jetre, doživi sledećih 10% svetske populacije.

Farmaceutska kompanija **Sanofi - Synthelabo**, sa najprodavanijim antiepilepticima - **VALPROATIMA**, u 2001. godini potvrdila je da uspešnost lečenja epilepsije i konvulzivnih napada zavisi od pravovremenog sprečavanja iznenadnog ekscitativnog pražnjenja neurona.

Trideset pet godina primene **valproata**, deset godina saradnje sa ZORKA Pharmom u 2003. godini, u okviru koncerna Hemofarm, osnova su vodiča dobre kliničke prakse u Srbiji.

Detaljne informacije dostupne na zahtev.



"ZORKA Pharma", a.d. Šabac
Medicinski sektor Beograd
Goce Delčeva 44, tel.: 011/675-482, fax: 011/675-181
www.zorkapharma.co.yu; e-mail: office@bg.zpharma.co.yu

u saradnji sa

sanofi~synthelabo

SERBIAN ARCHIVES OF MEDICINE

JOURNAL OF THE SERBIAN MEDICAL SOCIETY

YEAR 131

JANUARY - FEBRUARY 2003.

NUMBER 1-2

CONTENTS

ARTICLES

- A.Peco-Antic, R.Bogdanovic, E.Golubovic, M. Djapic
CHRONIC RENAL FAILURE (CRF) IN CHILDREN
IN YUGOSLAVIA5
- D. Bukvic, Lj. Djukanovic, S. Jankovic
CONTRIBUTION TO INVESTIGATION OF KLINICAL PICTURE
AND RENAL FUNCTION IN PATIENTS
WITH ENDEMIC NEPHROPATHY10
- A.Hajric-Egic, Z.Mikovic, D.Filimonovic, A.Chirovic
TWIN-TWIN TRANSFUSION SYNDROME - DIAGNOSIS AND
PROGNOSIS17
- Đ. Miković, V. Mandić, M. Đukić, A. Egić, D. Filimonović, N.
Cеровić, M. Popovac
A LONGITUDINAL ANALYSIS OF ARTERIAL DOPPLER PARAME-
TERS IN GROWTH RESTRICTED FETUSES21
- Nada Marić, Thomas Kamer, Thomas Schneider Axmann, Indra
Dani, Miroslava Jašović Gašić,
Vladimir R. Paunović, Peter Falkai
VOLUMETRIC ANALYSIS OF GRAY MATTER, WHITE MATTER
AND CEREBROSPINAL FLUID IN SCHIZOPHRENIA26
- S. Mesaroš, J. Drulović, Z. Lević, V. Perić
BRAIN MRI IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS WITH
OLIGOCLONAL CEREBROSPINAL FLUID BANDS31
- D. Risović
ESOTROPIA AND HIGH AC/A RATIO; THERAPY36
- S. Mitrovic
SUBJECTIVE ACOUSTIC ANALYSIS OF TUMOR'S DYSPHONIA
USING "RBH" SCALE40
- J. Josifovski, Lj. Radošević-Jelić
ENDOSCOPIC DIAGNOSIS AND ASSESSMENT OF TREATMENT
OF OESOPHAGEAL CARCINOMA AFTER RADIOTHERAPY
AND COMBINED RADIO-CHEMOTHERAPY43
- B. Vekić, D. Radovanović, M. Cvetanović, J. Đivanović, I.
Pavlović
"SKIP METASTASIS" OF RECTOSIGMOIDAL CANCER48

- N. Jovanović, R. Džodić, A. Čelebić, M. Žegarac, I. Đurišić, D.
Stojiljković
TREATMENT OF POST-OPERATIVE PAIN IN OLD ONCOLOGY
PATIENTS WITH INTRAVENOUS APPLICATION OF
50% GLUCOSE SOLUTION52
- R. Čolović, D. Bilanović, M. Jovanović, N. Grubor
THE LONG-TERM RESULTS OF BENIGN BILE DUCT
STRICTURES RECONSTRUCTION55

REVIEW ARTICLES

- D. Jovanovic, Lj. Beslac-Bumbasirevic, M. Ercegovic, T. Stosic-
Opincal
NEUROLOGICAL ASPECTS OF ECLAMPSIA60
- G. Basta-Jovanović, S. Radivojević, S. Đurišić
ADHESION MOLECULES IN WILMS TUMOR (PART I)69
- G. Basta-Jovanovic, S. Radojevic, S. Djuricic, M. Savin, S.
Skodric, G. Bunjevacki, J. Hadzi-Djokic, V. Nesic
ADHESION MOLECULES IN WILMS TUMOR, BETA-CATENIN
EXPRESSION AND SIGNIFICANCE (PART II)73
- D. Simić, N. Đurišić
NUTRITIVE SUPPORT IN SHORT BOWEL SYNDROME (SBS)77
- D. Milic, M. Pejic,
TENSION-FREE PROCEDURES IN THE TREATMENT OF
GROIN HERNIAS82
- I. Ignjatovic
APPEARANCE OF UROLOGY AT THE BEGINNING OF 20th
CENTURY, FROM THE GENERAL SURGEON UP TO THE
HIGHLY TRAINED SPECIALIST92
- IN MEMORIAM
NIKOLA VOJVODIĆ, (1934-2003)96
- IN MEMORIAM
TRIVA LITRIČIN, (1915 - 1978)97
- NEWS
INTERNAL MEDICINE TODAY AND FURTHER DIRECTIONS98