



YU ISSN 0350-8218

SCRIPTA MEDICA

STRUČNI
ČASOPIS
LJEKARA
BOSANSKE
KRAJINE

GODINA XXIV — BROJ 1/2 — 1989.

Januar, Juni
1989.

Broj 1/2
Godina XXIV
YU ISSN 0350-8218

SCRIPTA MEDICA

STRUČNI ČASOPIS LJEKARA BOSANSKE KRAJINE



Banjaluka, 1989.

SCRIPTA MEDICA
Stručni časopis ljekara Bosanske krajine

Vlasnik i izdavač:

Podružnica Društva ljekara Banjaluka

Glavni i odgovorni urednik

Branko Pikula

Redakcioni odbor

Kastelica Zvonimir Pišteljić Dušan

Batančev Branka Hadžikarić Nedim

Novkinić Medžid

Adresa uredništva: Scripta medica KBC — Zavod za patologiju Banjaluka

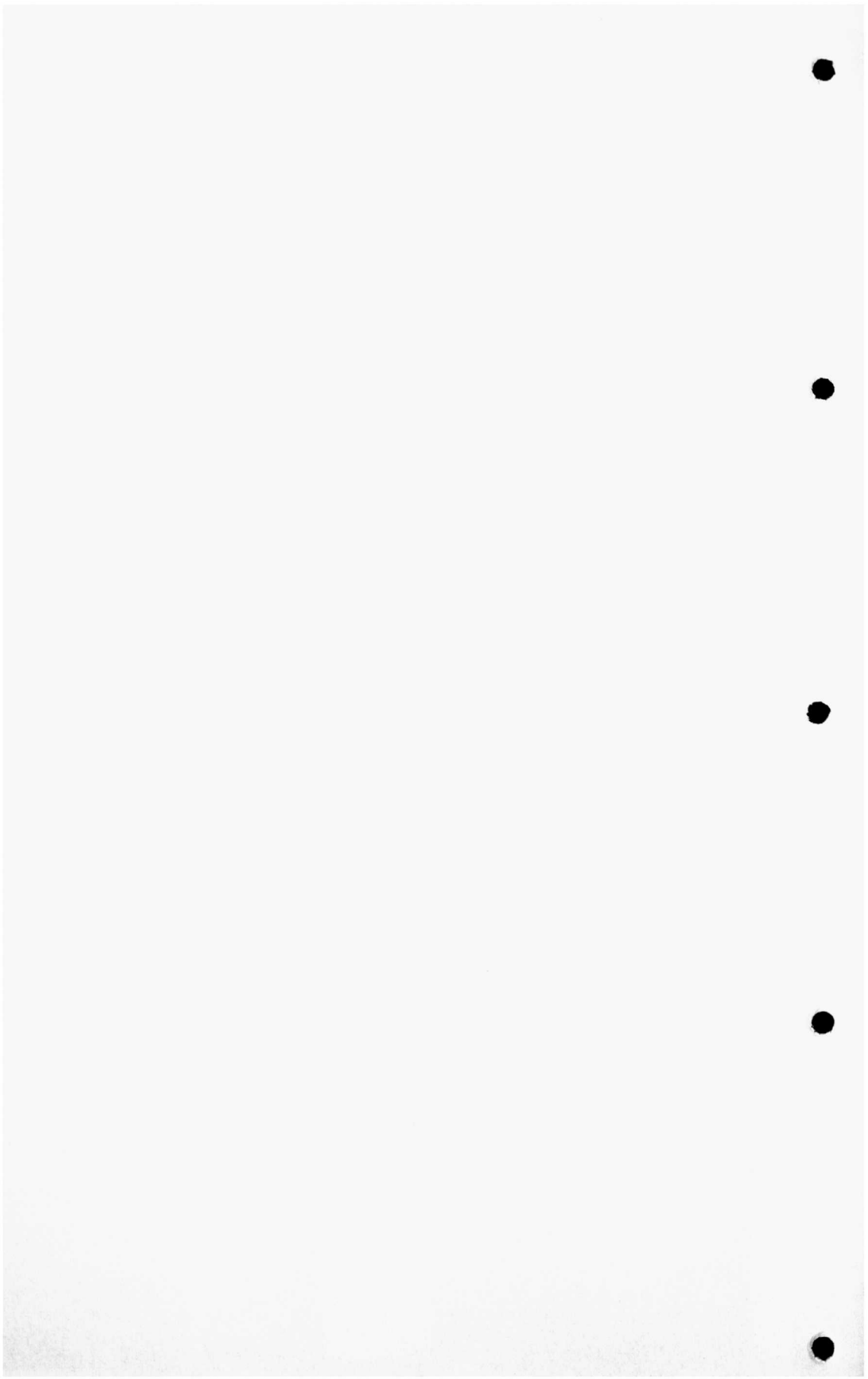
Štampa: MP »Nova štampa«, Bosanska Gradiška

Časopis izlazi četiri puta godišnje, pretplata 480 dinara za ustanove, a 240 dinara za pojedince, Žiro-račun 10500-678-773, Podružnica društva ljekara Banjaluka.

SADRŽAJ—CONTENTS

RADOVI—REPORTS

- Golubović S.:** Noviji pogledi na serološku dijagnostiku virusnih hepatitisisa
Some new aspects on serological diagnostics of viral hepatitis 5
- Kalušević M., Josipović Z., Mrđa S., Savjak D., Hadžikarić N.:** Kranio-cerebralne povrede (kome) i krvarenja iz digestivnog trakta (stress ulcus) 21
Croniocerebral injuries (coma) and haemorrhage from the digestive tract (stress ulcer)
- Stojičić Đ., Goronja M., Milanović M., Martinović S., Janković V., Janković S., Ramljak A.:** Rezultati liječenja akutnog infarkta miokarda sistemskom fibrinolizom (Streptase^R) tokom prvih 48 sati 29
The results of the treatment of acute myocardial infarction by the systemic fibrinolysis (Streptase^R) during the first 48 hours
- Golubović S. Ljolje M., Tatomirović Z.:** Lajmska boreliozisa (Lyme boreliosis) - nova infektivna bolest 43
Lyme boreliosis - a new infectious disease
- Goronja M., Stojičić Đ., Milanović M., Janković V., Martinović S., Ramljak A., Janković S.:** Poremećaj acidobazne ravnoteže kod akutnog infarkta miokarda različite lokacije 55
Different localisation of acute myocardial infarction and the disturbances of the acid base state
- Savjak D., Pikula B., Kadunić A.:** Mitotska aktivnost glatkomišićnih tumora uterusa 63
Mitotic activity of the smooth muscle tumors of uterus
- Hadžikarić N., Borčić Z., Kastelic Z., Kadenić E., Kalušević M.:** Savremeni principi u operativnom liječenju lumbosakralnog radikularnog sindroma 69
Current principles in the operative treatment of lumbosacral radicular syndrome
- KRATKI PREGLED—SHORT REVIEW
- Despot B.:** Mikrohirurgija 79
- IZVJEŠTAJI SA SKUPOVA
- Kušmić E.:** Treći internacionalni kongres bračne i porodične psihoterapije (Krakow, 2-7. septembra 1990. godine) 83



NOVIJI POGLEDI NA SEROLOŠKU DIJAGNOSTIKU
VIRUSNIH HEPATITISA

Golubović Srboljub

Progres koji je tokom posljednje decenije učinjen u dijagnostici virusnih hepatitisa omogućio nam je da danas poznajemo 5 osnovnih tipova hepatitisa: A, B, C, D i E. Hepatitis A i E prenose se pretežno feko-oralnim putem, dok se B, C i D prenose pretežno inokulacijom, seksualnim putem i dijaplacentarno, ali mogu da budu u vezi sa feko-oralnom transmisijom.

Istovremeno sa razvojem epidemioloških, nakupljala su se saznanja iz molekularne biologije, biohemije i genetike virusa, te se, zahvaljujući tim činjenicam, razvio dosta bogat spektar raznih dijagnostičkih metoda, od kojih su serološke-kao što su razni imunoeseji, najbogatije. I pored toga, dijagnostika svih danas poznatih hepatitisa, njihove evolucije i prognoze, čak i njihove cjelokupne etiologije, ni do danas nije razvijena u mjeri koja bi odgovarala današnjim epidemiološkim i kliničkim potrebama. Ovaj članak, baziran na literaturi do polovine 1989. g., a pretežno na onoj iz 1987. i 1988. g. napisan je sa željom da evaluiraju jedan istorijski period istraživanja dijagnostike hepatitisa i da se do sada naučeno u snažnom vidu prezentira na upotrebu medicinskoj javnosti, kako bi se postojeće i buduće dijagnostičke metodologije adekvatnije i racionalnije koristile.

KLJUČNE RIJEČI: VIRUSNI HEPATITISI, DIJAGNOSTIKA, NOVE METODE

UVOD

Izgleda da svi poznati virusi hepatitisa stoje u evolutivnoj vezi.

Sl. 1:

Evolucija virusâ hepatitisa

Viroidi

Biljni virusi—vir. mozaične bolesti—homologija polimeraza (reverzne karfiola

transkriptaze)

Animalni virusi:

RNA virusi

DNA virusi

HAV

HBV

HEV(ep. NANBH) drugi HEPADNA vir.

Delta virus—ovojnica od HBV

Retrovirusi

virus (i) NANB (HCV)?

(Modificirano po A. Zukermann-u: J. Vir. Meth., 10,1985,277) (1).

Virusi koji izazivaju neke oblike hepatitisa, a u genomu sadrže deoksiribonukleinsku kiselinu (DNA) nazivaju se Hepadna virusima. Humani i neki animalni hepadna virusi su uzajamno blisko povezani, kao što se može uočiti na priloženoj slici:

Sl. 2:

Prikaz nekih HEPADNA virusa

1. Virus hepatitisa B u čovjeku (HBV),
2. Virus hepatitisa marmota (*Marmota monax*) (Woodchuck Hepatitis Virus, WHV, anglosaksonskih autora),
3. Virus hepatitisa američke vjeverice (*Spermophilus Beecheyi*) (Ground Squirrel Hepatitis Virus, GSHV),
4. Virus pačijeg hepatitisa (*Anas domesticus*) (Duck Hepatitis B Virus, DHBV),
5. Novoopisani slični virusi u tri vrste vjeverica i u zmija, neimenovani do 1988. godine. (Prema Robinsonu i Morionu, 1988. g.) (2).

Izloženi podaci sugeriraju nova razmišljanja o biološkim i epidemiološkim međuodnosima različitih vrsta hepatitisa i o putevima razvoja dijagnostičkih postupaka.

Cilj rada

- a) Prikazati osnovna aktuelna znanja iz oblasti virusologije različitih uzročnika virusnih hepatitisa u čovjeku,
- b) izložiti podatke o modernim, sada važećim i predstojećim dijagnostičkim laboratorijskim procedurama za utvrđivanje infekcije virusima hepatitisa i
- c) prikazati sadašnje mogućnosti dijagnostike virusnih hepatitisa u Klinici za infektivne bolesti u Banjaluci, predstojeće izgleda za razvoj novih metoda i planove za takvu dijagnostiku u bližoj budućnosti.

Pregled literature i prikaz metoda

1. Virus hepatitisa A

To je Picorna virus, klasificiran i kao enterovirus tip 72 (3). Odluku se sklonošću za produženom replikacijom i inaparentnom perzistentnom infekcijom (3). Pojavljuje se kao humani i kao primatski virus HAV. Humani tip pokazuje varijabilnost u finoj sekvenci nukleotida genoma i pripadajućih mu proteina. Ta varijabilnost stoji u tijesnoj vezi sa geografskom distribucijom (4). Virus nije samo hepatotropan, već napada vrlo različite vrste ćelija (5, 6).

Detekcija virusa:

- 1.a. **DNA—RNA hibridizacija** koristi se za otkrivanje virusa u tkivima i u stolici. Primjenom ove tehnike moguće je otkrivati prisustvo virusa u stolici u dužem periodu nego ako se koristi metoda RIA. U stolici virus je vezan za lokalna koproantitijela, sekretorni IgA u imune komplekse (7).
- 1.b. **Imunokompleksni esej** je metoda za dokazivanje prisustva kapsidnog proteina virusa u cirkulirajućim imunokompleksima. Ti imuni kompleksi građeni su od virusa hepatitisa A, imunoglobulina koji dominira u toj fazi evolucije bolesti i komplementa (8, 9).
- 1.c. Osim iznijetih, više godina već, kao standardna tehnika koristi se i radio-odn. enzimski imunoesej (RIA, EIA) za dokazivanje virusnog antigena u stolici. Kako je prilično komplikovana, obično se ne upotrebljava za rutinsku praksu (9a).

Detekcija antitijela protiv virusa hepatitisa A

Za detekciju specifičnih anti HAV antitijela koriste se dva osnovna esreja: radioimunoesej (RIA) i enzimski imunoesej (EIA, ELISA). Mi smo u mogućnosti da izvodimo ove obje tehnike, ali kako je enzimski imunoesej jednostavniji zbog prostije i jeftinije tehnike, a kvalitet analize je podjednak u oba testa, mi za svakodnevni rad koristimo enzimski imunoesej.

- 1.d. **Anti HAV IgM (ELISA)** koristi se za ranu detekciju akutnog A hepatitisa, za detekciju kasne inkubacione faze i virusonoštva, kao i za prepoznavanje relapsa bolesti (10).

- 1.e. Anti HAV IgG koristi se za detekciju specifičnih antitijela u rekonvalesciji nakon HAV, za skrining populacije kod izbora kandidata za imunizaciju i za kontrolu imunog statusa (11). Vrlo je dobar i za epidemiološko ispitivanje kolektivnog imuniteta protiv hepatitisa A.
- 1.f. **Semikvantitativno određivanje titra** anti HAV, bilo IgM, bilo IgG koristimo za monitoriranje toka bolesti, naročito kod protraženih i relapsirajućih formi. Ovaj test nam je posebno koristan kada želimo da diferencijalno dijagnostički odvojimo sumnju na relaps A hepatitisa od sumnje na koinfekciju odn. superinfekciju virusom (virusima ?) epidemnog Non A, Non B hepatitisa (sada: virusni E hepatitis). U testu se kao razblaživač koristi serum lica za koje je dokazano da ne poseduje antitijela protiv hepatitisa A (IGM) odn. IgG). Razblaženja mogu da se prave proizvoljno, a obično se koriste 1:10 i 1:100 odn. 1:4 i 1:40. Detalji koji se odnose na tehniku rada i izračunavanja rezultata spadaju u oblast laboratorijskih tehnika, pa ih u ovome pregledu nećemo objašnjavati. Test je vrlo koristan za određivanje stanja solidnosti imunog statusa (humoralne imunosti), naročito kod onih lica za koja, sa nekim razlogom, sumnjamo da imaju deficit imuniteta. Takođe je značajan za praćenje razvoja imunog odgovora nakon vakcinacije, što je još uvijek u eksperimentalnoj fazi (10, 11).

Sva tri prezentirana testa moguće je raditi u imunološkom laboratoriju Klinike za infektivne bolesti u Banjoj Luci, ali se za rutinu koriste samo prva dva.

2. Virus hepatitisa B

Postoje dva osnovna tipa virusa hepatitisa B-humani i primatski uz još bar 6 drugih i sličnih animalnih hepadna virusa, koji su referisani u uvodu (2, 12).

Hepadna virusi, po svojoj organizaciji i evolutivno, slični su retrovirusima (13). I jedni i drugi sadrže posebnu polimerazu koja se još naziva i rezervna transkriptaza. Ona je bitna u sintezi genoma virusa (3). Postoji dokaz da DNA iz HBV ne integrira u ćeliju domaćina, što je inače prvi korak u procesu replikacije virusa (13). Kako, ipak, dolazi do uključivanja virusne DNA u DNA napadnute domaćinske ćelije, u vrijeme pisanja ovoga teksta ostaje još nedovoljno jasno. Jedna proteaza koja u virusu HBV vjerovatno služi za razdvajanje proteina polimeraze srži virusa može biti odgovorna i za produkciju virusnog antigena »e«, proteolitičkom diobom proteina srži virusa.

Sličnost retro-i hepadna virusa leži u podudarnosti sekvenci na mjestu započinjanja sinteze prvog lanca DNA, proteina iz virusne nukleokapside i polimeraze.

Ono što čini posebnim hepadna virus HBV jeste postojanje tzv. »preskočenog« segmenta koji kodira nastanak HBs antigena (ORF, od: open reading frame, engl., tj. sekvenca DNA otvorena za čitanje, u molekularnom smislu) (13).

2.1. **Genom hepatitis B virusa** čini jedna cirkularna, djelimično jednostruka, djelimično udvostručena DNA, koja sadrži oko 3.200 nukleotidnih sekvenci. U dvostrukom području DNA, jedan od lanaca je nešto duži i

zove se L (od »long«, engl.) ili »-« (minus) lanac, a drugi je kraći ili S (od »short«, engl.) ili »+« (plus) lanac. L (-) lanac sadrži 4 otvorena lokusa sa kojih je moguća translacija (Open reading frames, ORF). To su S, C, P i X lokusi.

- 2.1.a. **S lokus** (S region) kodira nastanak HBsAg. HBsAg je sačinjen iz tri proteinska lanca sa skupnim nazivom »S protein«: glavnog (S), srednjeg (S2) i velikog (S1). Adekvatno tome, S lokus u genomu dijeli se na S, pre-S2 i pre-S1, koji kodiraju prethodno navedene polipeptide. S protein se javlja u dvije verzije: kao veći, glikolizirani lanac od oko 27.000 daltona (27 gP) i kao manji, neglikolizirani od oko 24.000 daltona (24 gP). (14, 15)

Zadatak pre-S proteina je učešće u uvođenju HB virusa u hepatocit (naročito protein pre-S2) (16, 17, 18, 19). U tome procesu dolazi do komplikovanog međudnosa pre-S proteinâ, polimerizovanog serumskog albumina (PHSA), kao intermedijernog receptora bez koga, izgleda, nema internalizacije virusa u ćeliju i još nekih, za sada nejasno definiranih faktora (19, 19a). Zbog toga se, kao odgovor na ova zbivanja, u ranom inkubacionom periodu, u serumu inficirane osobe, prije pojave anti HBc IgM klase i prije porasta serumskih koncentracija aspartataminotransferaze (AST) i alanin aminotransferaze (ALT), čak i prije pojave virusne HBV-DNA u serumu, pojavljuju u serumu mjerljive količine antitijela usmjerenih protiv proteina pre-S1 i protiv polimeriziranog humanog serumskog albumina (antipre-S1 i anti PHSA) (20, 21, 22). Postoje podaci koji govore da izgleda da pre-S peptidi imaju neku ulogu i u olakšavanju otpuštanja HB virusa iz hepatocita, a anti-pre-S antitijela ulogu u eliminaciji virusa još dok je on u fazi intenzivne replikacije, u vrijeme kada se infekcija klinički još uopšte ne manifestuje (21, 22).

- 2.1.b. Kiyohiko i sar. (1987.) referisali su novu tehniku za detekciju pre-S2 antigena, koji se javlja u stadiju citolize hepatocita. To je jedna od EIA tehnika, koja, prema ovim autorima, čak u 100% slučajeva otkriva ovaj antigen. To je moguće utvrditi čak jedan od tri mjeseca prije pojave porasta aminotransferaza, koje se po klasičnim metodama sada koriste kao pouzdan znak lezije hepatocita. Nalaz pre-S2 antigena smatra se novim i dobrim markerom replikacione faze virusne infekcije (23). Istovremeno uočava se i porast koncentracije hepatitis B virusne DNA u serumu inficirane osobe.

Spojno mjesto nekoga antigena sa antitijelom naziva se epitop. Na pre-S2 lancu Budkowska i sar. (1987.) posebnom imunoesej tehnikom utvrdili su postojanje 2 epitopa: pre-S2a i pre-S2b. Njihovo prisustvo moguće je utvrditi ovom tehnikom u akutnoj fazi bolesti, istovremeno sa pojavom HBe antigena i HBV-DNA. Protiv ovih epitopa usmjerena je aktivnost korespondirajućih antitijela: anti-pre-S2a i anti-pre-S2b. Konverzija u stanje sa anti-pre-S2 (a odn. b) praćena je normalizacijom opšteg stanja, povlačenjem subjektivnih tegoba, sniženjem serumskih koncentracija aminotransferaza, ali ne i negativizacijom HBsAg. Autori misle da je nivo anti-pre-S2 dobar prognostički marker hronič

nosti i težine upale, pošto se javlja i u hroničnim formama bolesti sa pozitivnim HBsAg i pozitivnim HBeAg stanjem. Imunohemijska evolucija pre-S2Ag je marker regresije bolesti jetre (24).

Na osnovu ovih i sličnih istraživanja razrađene su ELISA tehnike za utvrđivanje postojanja pre-S1 i pre-S2 antigena i odgovarajućih im antitijela: anti-pre-S1 i anti-pre-S2. Za komercijalnu upotrebu u pripremi je Organonov Hepanostika Pre-S, Microelisa System (25). Ovaj test će biti značajan za skrining davalaca krvi i za vrlo ranu detekciju B hepatitisne infekcije, još u inkubacionoj fazi, kao i za evaluaciju toka hranične bolesti jetre.

U toku su pripreme za uvođenje ovoga testa u rutinski rad u imunološkom laboratoriju Klinike za infektivne bolesti.

Ranije spomenuti polimerizovani humani serumski albumin (PHSA) izaziva ranu pojavu korespondirajućih antitijela-anti-PHSA. Ona se mnogo češće susreću u žena i u prilikama kada je tok bolesti skraćen. Naročito lako se otkrivaju u onim slučajevima bolesti u kojima je porast aminotransferaza za oko 3 puta viši, nego što je to uobičajeno za datu fazu bolesti. Njihova pojava se vezuje za stadijum visoko izražene hepatocitne nekroze. Ova antitijela iščezavaju vrlo rano, prije potpunog oporavka. Za detekciju tih antitijela Lee i sar. (1987.) izradili su posebnu tehniku, koju, nažalost, u dostupnoj literaturi nismo mogli da nađemo (19).

2.2 Postoji mišljenje da je HBcAg ciljni antigen za citotoksične T limfocite, u prilikama kada je on (HBcAg), u fazi virusne replikacije, eksponiran na površinama inficiranih hepatocita, a u kontekstu klase I antigenskog HLA sistema. Do vremena u kome smo mogli pratiti literaturu o ovome problemu, ovo gledište nije bilo dokazano (26, 27).

2.2.a. Za dijagnostiku HBcAg važe sva do sada poznata gledišta (18). Specifična antitijela protiv HBcAg, anti HBc, kao i u drugim prilikama, pojavljuju se u klasama imunoglobulina M i G. Anti HBc iz klase IgM javlja se u ranoj fazi hepatitisa B i važan je marker za raspoznavanje hepatitisa B od HBs antigenemije udružene sa nekim drugim tipom hepatitisa. Ovaj marker, takođe, ima vrlo veliki značaj u prepoznavanju fulminantnih formi B hepatitisa, kada dolazi do rane negativizacije HBsAg, što se opaža u oko 5—10% slučajeva (28).

Dinamika titrova anti HBc IgM od velike je koristi za potvrdu aktuelnosti HB infekcije, a u slučaju protražiranog toka bolesti elevirane vrijednosti (titra) toga markera indikativne su za perzistenciju infekcije. Njihov nizak titar govori u prilog postojanja hroničnog B hepatitisa (28).

Za određivanje anti HBc IgM i IgG klase upotrebljavamo imunoeoseje (RIA, EIA). U našem laboratoriju za tu svrhu koristimo Organonovu ELISA tehniku za rutinsko kvalitativno određivanje, a u posebnim prilikama određujemo i njihove titrove, po preporukama proizvođača (28a, 29).

2.2.b. Od 1984. g. razvijena je tehnika molekularne hibridizacije za utvrđivanje virusne DNA (HBV — DNA) u tkivima (Fowler i sar. 1984. g.) i u serumu (Karayiannis i sar. 1985. g.), a potom i u različitim sekretima. To je tzv. southern blot tehnika. Ovaj test je dobar marker virusne replikacije i koristan je za raspoznavanje raznih znakova HB infekcije, prije porasta ALT, a u vrijeme pojave HBsAg i HBeAg. Ustanovljeno je da koncentracija HBV—DNA naglo opada sa pojavom anti HBeIgM (30). HBV-DNA brže se uklanja iz krvi od HBeAg. U hroničnom B hepatitisu, gdje je koncentracija HBV—DNA posebno visoka, njeno povlačenje uvijek prethodi povlačenju HBeAg i histološkoj remisiji bolesti (31).

Još nemamo komercijalnog HBV—DNA testa za rutinsku upotrebu. Završavajući poglavlje o detekciji produkata translacije genskih lokusa S, C i P, genoma hepatitis B virusa, odn. njima odgovarajućih antitijela, navešćemo samo da u vrijeme pisanja ovoga teksta, korišćenjem tehnike ELISA, u imunološkom laboratoriju Klinike za infektivne bolesti u Banjoj Luci, možemo da detektujemo HBsAg, anti HBs, i to ukupna antitijela ove specifičnosti i njihove titrove, HBeAg i anti HBe, ukupni anti HBe i anti HBe IgM klase, a nalazimo se i pred uvođenjem, za sada eksperimentalno, pre-S1 antigena, i eventualno HBV — —DNA.

2.3. Produkti translacije regiona X iz genoma HB virusa (L — lanac) ne mogu se još uvijek dobro detektovati. Poznat nam je uspješan pokušaj Moriarty-a i saradnika (1987.) koji su našli 6 peptida koji predstavljaju region X, a prema kojima inficirani organizam proizvodi korespondirajuća antitijela. Zanimljivo je da takva antitijela nisu nalazena u serumima bolesnika sa akutnim B hepatitisom, već kod hronično inficiranih, a najčešće kod osoba sa hepatocelularnim karcinomom (32). Možda smo pred otkrićem novoga markera hepatocelularnog karcinoma?!

3. Virus epidemičnog hepatitisa Non A, Non B (ep. NANBH) ili virusnog hepatitisa E

Pretpostavlja se da je uzročnik mali i neobloženi virus čiji genom nosi ribonukleinska kiselina (RNA virus), veličine od oko 27 nm. Nakon prve izolacije 1983. g. (?) slična tvorba je više puta nalazena u fecesu oboljelih u toku raznih epidemija ep. NANBH. Ispitivanjima su uočene izvjesne razlike u serološkoj reaktivnosti na viruse iz epidemija u Aziji i Africi, prema virusima izolovanim od Evropljana. To je navelo na razmišljanje da se radi o dva osnovna tipa virusa sa geografskim varijacijama. Infekcija je moguća i na nekoliko vrsta majmuna. Postoje humani i primatski sojevi sličnog virusa, pa je logično razmišljanje o mogućnosti da postoje i razlike i humanim sojevima virusa (33, 34 34a). Pokušaji serološke dijagnostike još nisu dali primjenjive rezultate. Schimitzu i sar. (1985.) odgajali su preko 1.400 limfocitnih ćelijskih linija sposobnih za produkciju specifičnih anti ep NANBH antitijela iz klase IgM i IgG. Takođe, Linke i Carrick (1987.) su saopštili da su kod osoba sa epNANBH ustanovili postojanje 9 različitih denaturisanih polipeptida koji specifično reaguju sa ep. NANBH

(35). U ovom momentu nemamo upotrebljivih markera za rutinsku dijagnostiku ep. NANBH, pa se i dalje služimo metodom isključivanja drugih, poznatih vrsta hepatitisa.

4. Virus inokulacionog hepatitisa Non A, Non B ili Non A, Non B hepatitisa duge inkubacije, ili virusnog C hepatitisa (NANBDI, HCV)

Takav uzročnik, ili uzročnici, još nisu poznati.*

Postoje izvještaji da se radi o agensu sposobnom da prođu kroz filtre sa porama manjim od 80 nm. Izgleda da pokazuje aktivnost reverzne transkriptaze, što bi ga po tom svrstalo među retroviruse, i da posjeduje RNA. Referisano je i dvojstvo ponašanja virusa pod djelovanjem hloroforma: neki agensi su rezistentni na to djelovanje, a neki nisu, što nagovještava mogućnost da jedni (osjetljivi) tipovi virusa posjeduju lipidnu ovojniciu, a drugi ne (35). Navodi se i sličnost mogućih agenasa NANBDI sa toga-virusima.

U drugim izvještajima opisuju se male tubularne formacije veličine 30 do 60 nm, pa se vjeruje da se radi o novoj vrsti obloženih virusa (37). Herrera i sar. (1987.) opisali su jedan agens veličine 75—115 nm sa uočnim antenoidnim nastavcima na površinama, sličnim Bunya-virusima. Ovi autori postuliraju mogućnost da NANBHDI izaziva više vrsta hepatotropnih uzročnika (38).

Kao i kod ep. NANB, tako i kod NANBDI (HCV) za sada nemamo pouzdanih dijagnostičkih markera, pa nam metoda isključivanja drugih tipova hepatitisa uz procjenu kliničke slike ostaje kao jedino sredstvo, ali, nadamo se, ne za dugo.

5. Virus D ili delta hepatitisa (Hepatitis D virusa, HDV)

Dobro je poznato da se tu radi o defektnom RNA virusu. On je obložen HBs antigenom porijeklom od hepatitis B virusa (39). Delta antigen je protein molekularne mase od oko 68000 daltona (68 kP). Njegova RNA je jednostruka i kružna, veličine od oko 35—37 nm, koja u svome lancu sadrži oko 1680 nukleotida. Njena mol. masa je niska, oko $5,5 \times 10^5$. Unutrašnje komponente predstavljaju istovremeno i genom i nukleoprotein virusa (39a). HDV ne liči ni na jedan poznati animalni virus, već na viroide i tzv. satelitske molekule u biljaka (introni ?). Sugerirana je veza između HDV, viroida i introna (40).

5.1. Dijagnostika D hepatitisa

5.1.a Za detekciju HD antigena (HDAg) Smedile i sar. (1982.) razvili su radioimunoesej (RIA), a Shattock i Morgan (1984.) prikladan enzimski imunoesej (EIA), još osjetljiviji od prethodnog (41).

* Ovaj dio teksta pisan je prije polovine 1989. g. U međuvremenu saopšteno je više podataka o izolaciji posebnog virusa, nazvanog Virus C hepatitisa, o čemu će biti publikovan poseban rad. Priloženi tekst prikazujemo u prvobitnoj verziji.

Detekcija HDaG pokazala se uspješnom u utvrđivanju infekcije HD virusom. Nađeno je da HD antigenemija ne traje dugo, 5 do 25, a u prosjeku oko 15 dana (Pallotti i sar. 1987.). Ta antigenemija za 10 do 20 dana prethodi pojavi prepoznatljivih količina anti HD IgM klase (42). Taj rani imuni odgovor u slučajevima povoljnog toka, prema Magagno-u i sar. (1987.) čine Igm pentameri sa sedimentacionom konstantom od 19 S. Međutim, kod prelaska u hronicitet, bez obzira na visoke koncentracije anti HD IgM, taj IgM biva sve manje građen od 19 S pentamera a sve više od 7 S monomera. S obzirom na tu činjenicu, kontrola 7S monomernog IgM preporučena je kao marker prelaska D hepatitisa u hronicitet (43).

- 5.1.b. Za sada samo kao eksperimentalna tehnika, razvila se i tehnika molekularne hibridizacije HDV—RNA u serumu. Skupa sa anti HB IgM ovaj test je pogodan za praćenje razvoja i toka hronične HD infekcije. Utvrđeno je skupno prisustvo anti HD IgM monomera (7 S) i HDV RNA stoji u korelaciji sa perzistencijom HDaG u hepatocitima (u 69 odn. u 91%) i teškim hepatocitnim oštećenjima. Ipak, ova dva markera imunog odgovora na HD infekciju javljaju se istovremeno u svega oko 10% slučajeva HD infekcije (u serumu). Vjerovatno je to zato što većina HD superinfekcija dolazi kod hroničnog HBsAg nosilaštva u kome nema replikacije HB virusa. Ne isključuje se ni mogućnost da HDV djeluje inhibitorno na replikacionu sposobnost HB virusa (44). Kod hroničnog HDV u 13—50% slučajeva u krvi se mogu naći i antitijela protiv mikrozomnih membrana hepatocita, bubrežnih (!) ćelija i protiv bazalne membrane preželuca pacova. U ovom posljednjem slučaju takvi serumi reaguju i protiv vlastitih ćelija timusnog tkiva (epiteloidne ćelije). Ta svojstva su iskorišćena za razvoj novih dijagnostičkih tehnika koje su u toku i koje bi služile za dijagnostiku hronične HD infekcije (45, 46).

U svakodnevnoj rutini koristimo EIA tehniku za detekciju antitijela protiv DH virusa, ukupnih i IgM klase, izdvajanja 19 S od 7S proteina. Tako, i našem laboratoriju dijagnosticiramo anti HD i anti HD IgM.

Zaključak

Ovaj pregled pisan je uz pomoć relevantne literature publikovane do polovine 1989. g., koja je nama bila dostupna. Međutim, svjedoci smo vrlo brze progresije znanja iz oblasti molekularne biologije i genetike virusâ hepatitisa, imunologije i patogeneze, genetskog inženjeringa, razvoja vakcina i dijagnostičkih metoda. Rezultati tih istraživanja prezentirani su aprila 1990. g. na 8. međunarodnoj konferenciji o hepatitisu i bolestima jetre u Hjustonu, o čemu još nemamo raspoloživih radova. Poznato je da je krajem 1989. g. predložena, a na rečenoj konferenciji vjerovatno i definitivno prihvaćena nova nomenklatura virusnih hepatitisa u cjelini. Po prijedlozima, ranije opisani epidemijski Non A, Non B hepatitis dobio je naziv hepatitis E (HEV), a ranije opisivani Non A, Non B hepatitis duge inkubacije (NANBHDI), dobio je naziv virusni C hepatitis (HCV), tako da danas govorimo o grupi virusnih hepatitisa označenih slovima A, B, C, D i E. Do-

sadašnja znanja daju nam pravo na zaključak da ta lista naziva još nije konačna (48).

Za praktičnu upotrebu ovdje navodimo popise testova »starije« generacije i mogućnosti njihove praktične primjene u našoj svakodnevnoj praksi i popis testova novije generacije uz naznaku o njihovoj mogućoj skoršnjoj primjeni u nas.

Tabela 1.

Testovi za virusne hepatitise starije generacije, klasificirani po sada važećoj nomenklaturi

Hep. marker	Radi se kod nas						Značenje
	RIA		EIA		moguće je rutin.		
1	2	3	4	5	6	7	8
HA-Ag	—	—	—	—	—	—	Akutni A hep., relaps
A. a- IgM. kvlt)*	—	+	+	+	—	+	inkubacija, vironoštvo
a-HAV IgM kvnt)**	—	—	+	+	—	—	Akutni A hep., relaps. Imunost protiv A hep. rekonvalesc., nakon vacc.
a-HAV IgG kvlt	—	+	+	+	—	+	
a-HAV IgG kvnt	—	—	+	+	—	+	
HBsAg kvlt	—	+	+	+	—	+	Akutni hep. B; akut- no ili hron. nosilaštvo virusa ili samo HBs antigena (podvučeno-nezaraz.)
HBsAg kvnt	—	—	+	+	—	—	
B. a-HBs IgM/IgG kvlt.	—	+	+	+	—	+	Imunost protiv B he. (inapar. inf. bolest ili vaccinacijom)
a-HBs IgM/IgG kvnt.	—	+	+	+	—	—	
HBeAg	—	+	+	+	—	+	Akutni B hep., per- zistiranje: prod. infek. stanje
a-HBe IgM/IgG kvlt.	—	+	+	+	—	+	Rekonvalescencija; produžena infektiv.
a-HBe IgM/IgG kvnt.	—	—	+	+	—	—	
HBcAg	—	—	—	—	—	—	Nije serološki test! Infekcija hepatocita HBV.
a-HBc IgM kvlt.	—	+	+	+	—	+	Aktuel.infek. HBV
a-HBc IgM kvnt.	—	—	+	+	—	—	Visok titar: akut. HB nizak titar: hron. HB
a-HBc IgG kvlt.	—	+	+	+	—	+	Imunost posl. ekspozicije

	1	2	3
a-HBc IgG kvnt.	— — + + — —		HB virusu (uz neg. HBsAg) Hronični HBV (uz poz. HBsAg)
HD—Ag	— — +? +? — —		Akutni D hepatitis
D. a-HD IgM kvlt.	— — — — — —		Akutna HD infekcija
a-HD IgM kvnt.	— — — — — —		Visok titar: hron. HD infek. (nema ga na tržištu!)
a-HD ukupni	— + —? + — +		Imunost poslije HD infekcije

)* kvlt.: kvalitativno;)** kvnt.: kvantitativno

Tabela 2.

Nova generacija seroloških testova za dijagnostiku virusnih hepatitisa

Vrsta hepatitisa	tehnika	Značenje i upotreba
1	2	3

A hepatitis

a) antigeni:

c-DNA-RNA	Molekularna hibridizacija	Otkrivanje virusa u tkivima i stolicama (bolja od RIA tehnike!)
Imunokompleksni ICA esej (ICA)		Dokaz proteina kapside virusa u cirkulirajućim imunokompleksima

b) antitijela: (v. prethodnu tabelu)

B. Hepatitis

a) antigeni

Pre-S1	EIA	Uvođenje HB virusa u hepatocit.
Pre-S2	EIA	Snažno uvođenje HBV u hepatocit. Oba: Olakšava sekreciju novih HBV iz hepatocita

(Pre-S2: javlja se 1—3 mj. prije lize hepatocita, porasta ALT, marker replikacione faze virusa. Povlačenje pre-S2 označava regresiju bolesti). Pojava skupa sa HBV—DNA.

1	2	3
Pre S2-a	EIA	Akutna faza bolesti. Uz pojavu HBV—DNA i HBeAg
Pre S2-b	EIA	Isto
PHSA	imunoesej (?)	Intermedijerni receptor HBV. Pomaže Pre-S proteinima u uvođenju virusa u ćeliju. Još nema primjenu (?)
b) antitijela		
anti-pre-S1	EIA)*	Praćenje evolucije hroniciteta. Rana detekcija HB infekcije, u inkubaciji, 1—3 mj. prije simptoma! Prije: ALT, a-HBcIgM, prije HBV—DNA. Za skrining davalaca krvi. Ubrzava eliminaciju virusa, još dok traje replikacija.
anti-pre-S2a	EIA)**	Normalizacija: opšteg stanja, ALT.
anti-pre-S2b	EIA	Isto: uz ova At HBsAg se još ne povlači. Dobar prognostički marker hronicnosti i težine upale, posebno uz HBsAg i HBeAg.
anti—PHSA	imunoesej ?	Javlja se 1—3 mj. prije simptoma, skupa sa a-pre-S1, a prije HBV—DNA, ALT i a-HBcIgM. Rani marker HB infekcije. Češći kod žena i fulminantnog toka. Brzo iščezava.
HBV—DNA (antigen)	Molekularna hibridizacija (Southern blott)	Marker virusne replikacije. Prepoznavanje ranih znakova HB infekcije, uz pojavu HBsAg i HBeAg, a prije porasta ALT. Naglo opada uz pojavu a-HBcIgM. U akut. hepati. B brže iščezava od HBeAg. U hron. HBV: pad. konc. HBV—DNA prethodi povlačenju HBeAg i histološkoj restituciji.
D. hepatitis		
a) antigeni		
HDV—RNA	Molekularna hibridizacija	Kod prelaska u hronicitet, posebno ako ide skupa sa predominacijom anti HD IgM (7 S) (u oko 10% slučajeva; kod HBV+HDV koinfekcije?)
b) antitijela:		
anti-HD IgM (7 S)	EIA? RIA?	Marker. prelaska HD u hronicitet, kada umjesto 19 S, dolazi do pojave 7 S specifičnog monomernog a.HD IgM.

)* u pripremi za uvođenje u naš rutinski rad.

)** u izgledu za skoro uvođenje u naš rutinski rad.

Ostala antitijela kao mogući markeri prelaska HD u hronicitet: anti-hepatocit-mikrozomalna, anti-bazalna membrana želuca, anti-epiteloidne timusne ćelije, anti-bubrežne ćel. pacova.

Testovi u fazi eksperimentalnog laboratorijskog ispitivanja.

SUMMARY

SOME NEW ASPECTS ON SEROLOGICAL DIAGNOSTICS OF VIRAL HEPATITIS

Srboljub Golubović

The diagnostic progress of viral hepatitis achieved in past decade allowed to recognise a five types of viral hepatitis: A, B, C, D and E. The A and hepatitis are transmissible mainly by fecal-oral route. The B, C and D hepatitis are mostly transmitted by inoculation, sexually or vertically from mother to child. They are also in connection by fecal-oral mode of transmission.

Simultaneously with epidemiological are collected biochemical, molecular biological and genetical data of the virus. This facts enrich the spectrum of diagnostic methods, especially some immunoassays. Although, in these time there is not enough good diagnostic procedures to recognize all of types of hepatitis infections, as we need now in clinical and epidemiological praxis. This paper, based on literature data until the middle of 1989., mostly from 1987. and 1988., is written in aim to summarize some modern knowledges from that field, and to give for medical public support to correct a present and future methodology in diagnostics of hepatitis.

LITERATURA

1. **Zukerman, A.:** Rapid Laboratory Diagnosis of Viral Diseases. *J. Vir. Meth.*, 10, 1985, 275-281.
2. **Robinson, W. S., Morion, P. L.:** Biological Features of HEPADNA Viruses. *Viral Hepatitis and Liver Disease*, Ed. A. J. Zukerman, A. R. Liss Inc. N. Y., 1988., 449-458.
3. **Siegel, G.:** *Virology of Hepatitis A*, Ibidem, 3-7.
4. **Ticehurst, J., et al:** Analyses of Molecular Sequences Demonstrate that Hepatitis A Virus (HAV) is a Unique Picornavirus. Ibidem, 33-35.
5. **Prevot, J., Kopecka, H.:** HAV Detection by Molecular Hybridization and ELISA. Ibidem, 113-116.
6. **Sobsey, M. D., et al:** Survival and Persistent of Hepatitis A Virus in Environmental Samples. Ibidem, 121-124.
7. **Stopleton, J. E. et al:** Lack of Neutralizing Activity in Fecal Abstracts Following Experimental Hepatitis A Virus Infection in Man and Monkeys. VII Intern. Sym. on Viral Hepatitis and Liver Disease, London, 1987., Abstr. No 48,17 A.
8. **Karayannis, P. et al:** Detection of Hepatitis A Virus (HAV)-RNA in Tissues and Feaces. . . Ibidem Abstr. No 53,19 A.
9. **Margolis, H. S., Nainan, O. V.:** Identification of Hepatitis A Viral Capsid Proteins in Immune Complex Isolated During Hepatitis A Infection. Ibidem, 9a. ———: Organon Tehnika: HA-Ag microelisa system. Uputa za rad.
10. ———: Organon Tehnika: Hepanostika anti HAV-IgM Microelisa system, uputstvo za upotrebu (0487.004).
11. ———: Organon Thnika: Hepanostika anti-HAV Microelisa system, uputstvo za upotrebu (04876.004).
12. **Tiollais, P.:** Molecular Biology of Hepatitis B Virus. VII Intern. Symp. on Viral Hepatitis and Liver Dis., London 1987., Abstr. No. 140, 50 A.
13. **Miller, R. H.:** Retroviruslike Organization of the Hepatitis Virus Genome. *Viral Hepatitis and Liver Disease*, Ed. A. J. Zukerman, A. R. Liss, Inc., N. Y., 1988., 301-303.
14. **Guerrero, E., Peterson, D. L.:** A Model for the Protein Arrangement in HBsAg Particles Based on the Results of Physical. . . Ibidem, 606-613.
15. **Kolke, K., et al.:** In Vitro genetics of Hepatitis B Virus. VII Intern. Symp. Vir Hepatitis a. Liver Dis. London, 1987., Abstr. No. 145, 50 A.

16. **Rutgers, T., et al:** Expression of Different Forms of HBV Envelope Proteins in Yeast *Ibidem*, Abstr. 149, 53 A.
17. **Pontisso, P., et al:** Middle S Protein Containing HBsAg Particles Bind to Liver Cell Membranes in the Presence of Polyalbumin. *Ibidem*, Abstr. No. 160, 56 A.
18. **Sherlock, S.:** The Natural History of Hepatitis B. *Postgrad. Med. Journ.*, 1987., supp. 2,7-11.
19. **Lee, W. M. et al:** Antibodies to Polymerised Human Serum Albumin in Acute and Chronic Liver Disease. *Hepatology*, 7, 5, 1987., 906-912.
- 19a. **Thomas, H. C., et al:** Clinical Uses of HBV-DNA Assays. *Journ. Virol. Meth.*, 10, 1985., 291-294.
20. **Heermann, K. H., et al:** Interaction Between Native Human Serum and Pre-S-2 Domain of Hepatitis B Virus Surface Ag. VII Intern. Symp. Viral Hep. and Liver Dis., London, 1987. Abstr. No. 158,56 A.
21. **Hadziyannis, S. J., et al:** Expression of Pre-S.Gene Encoded Proteins. *Ibidem*, Abstr. No. 162, 57 A.
22. **Alberti, A., et al:** The Pre-S/Anti-pre-S Systems in Hepatitis B Virus Infection. *Ibidem*, Abstr., No. 168, 59 A.
23. **Kiyohiko, K. et al:** Pre-S-2 Antigen in Chronic HBV Infection. *Ibidem*, Abstr. No. 166, 58 A.
24. **Budkowska, A., et al:** Prognostic Value of Pre-S2 Epitopes of HBV and anti-Pre-S2 Response Evaluated by Monoclonal Ass. *Ibidem*, Abstr. No. 164, 58 A.
25. ———: Organon Tehnika: Hepanostika Pre-S₁ Microelisa System.
26. **Casini, A., et al:** Cell-Mediated Immunity to HBcAg in Chronic HBV Infection. *Amer. J. Clin. Pathol.*, 88, 4, 1987., 494-498.
27. **Chin, C. M., et al:** HLA Class I Antigen Display on Hepatocyte. . . *Hepatology*. 7, 6, 1987., 1311-1316.
28. **Kryger, P.:** Significance of Anti HBc IgM in the Differential Diagnosis of Viral Hepatitis. *Journ. Virol. Meth.*, 10, 1985., 283-289.
- 28a. ———: Organon Tehnika: Hepanostika anti HBc Microelisa System (New Version), uputa za rad. (60167/044), ot. 1986.
29. ———: Organon Tehnika: Hepanostika anti HBc IgM Microelisa Syst. Uputstvo za rad (05311.004) okt. 1984.
30. **Wood, J. R., et al:** Hepatitis B Virus Deoxyribonucleic Acid in Serum During Hepatitis Bc Antigen Clearance. . . *Gastroenterology*, 93, 6, 1987., 1225-1230.
31. **Bisceglie, A. M., et al:** Hepatitis B virus Deoxyribonucleic Acid in Liver of Chronic Carriers. *Gastroenterology*, 93, 6, 1987., 1236-1241.
32. **Moriarty, A. M., et al:** Serological Detection of Human Antibody to the Hepatitis B Virus x Determinant. *Viral Hepatitis and Liver Disease*, Ed. A. J. Zukerman, A. R. Liss Inc., New York, 1988., 345-350.
33. **Purcell, R. H.:** Epidemic Non-A, Non-B, Hepatitis. VII Intern. Symp. Viral Hep. and Liver Dis., London, 1987., Abstr., No. 80, 28 A.
34. **Pillot, J., et al:** Involvement of the Some Viral Agents in Epidemic and Sporadic Non-A, Non-B Hepatitis. *Ibidem*, Abstr. No. 84, 29 A.
- 34a. **Balayan, M. S.:** Further Studies on Non-A, Non-B Hepatitis Transmitted Via Fecal-Oral Route. *Ibidem*, Abstr. No. 81, 28 A.
35. **Linke, H. K., Carrick, R. J.:** Production of Monoclonal Antibodies Specific for Non-A, Non-B Hepatitis Infected Liver. *Ibidem*, Abstr. No. 131, 46 A.
36. **Bradley, D. W.:** The Agents of Non-A, Non-B Viral Hepatitis. *Journ. Virol. Meth.*, 10, 1985., 307-319.
37. **Alter, H. J.:** Transfusion-Associated Non-A, Non-B Hepatitis: The First Decade. VII Internat. Symp. on Viral Hep. and Liver Disease, London, 1987., Abstr. No. 122, 43 A.
38. **Herrera, M., et al:** Reverse Transcriptase Activity and Enveloped Particles in Non-A, Non-B Hepatitis. *Ibidem*, Abs. No. 135, 47
39. **Rizzetto, M., et al:** Immunofluorescence Detection of New Antigen-Antibody System (delta-anti delta) Associated to Hepatitis B Virus in Liver and in Serum of HBsAg Carriers. *Gut*, 18, 1977., 997-1003.
- 39a. **Rizzetto, M., et al:** Transmission of the Hepatitis B Virus-Associated Delta Antigen to Chimpanzes. *Journ. Inf. Dis.*, 141, 5, 1980., 590-602.

40. **Houghton, M, et al:** Hepatitis Delta Virus (HDV): its Relationship with Introns and Plant-Viroid-Like Agents. . . VII Internat. Symp. Viral Hepatitis and Liver Dis. London, 1987., Abstr. No. 106, 37 A.
41. **Shattock, A. G., Morgan, B. M.:** Sensitive Enzyme Immunoassay for the Detection of Delta Antigen and Anti-Delta. . . Journ. Detic. Virol., 13, 1, 1984., 73-82.
42. **Pallotti, G., et al:** Plasma Delta Antigen in Earlier Phase of Acute Hepatitis HBsAg Positive Anti HD-Negative. VII Intern. Symp. Viral Rep. and Liver Dis., London, 1987. Abstr. No. 112, 39 A.
43. **Macagno, S., et al:** Hepatitis Delta Virus (HDV) Infection: Nature of IgM Response. Ibidem., Abstr. No 114, 39 A.
44. **Rizzetto, M.:** Epidemiology and Clinical Feature of Delta Hepatitis. Ibidem, Abstr. No. 91, 32 A.
45. **Zauli, D., et al:** Preliminary Characterisation of Antibodies Associated with Chronic Hepatitis Delta Virus Infection. Ibidem, Abstr. No 117, 40 A.
46. **Lavarini, C., et al:** Development of Tissue Antibodies in Hepatitis Delta Virus Infection. Ibidem, Abstr. No. 116, 40 A.
47. ———: Organon Tehnika: Hepanostika anti-Delta Microelisa sust. Uputstvo za upotrebu (1986.).
48. ———: The VIII International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease, Houston, Texas, USA, 6-10. IV 1990. Preliminary Programme.

SKR
XXI

u ko
nih l
tivno
cima
da. l
ćeni

i ošte
će na
— Pr
va
— st
ko
n
— pr
ba

prace
meta

ulogu
ćenje
faktc

Milija

KRANIOCEREBRALNE POVREDE (KOME) I KRVARENJA IZ DIGESTIVNOG TRAKTA (STRES ULCUS)

Kalušević M, Josipović Z, Mrđa S, Savjak D, Hadžikarić N.

UVOD

Savremeni način života i sve veća učestalost politraume, činioci su u kojima treba tražiti razloge sve većeg broja akutnih ulkusnih ili erozivnih lezija sluznice želuca i dvanaestopalačnog creva. Stres ulkus je takođe relativno česta i teška komplikacija kranIOCerebralnih povreda, a prema podacima iz literature (4, 7) kreće se čak do 30% od ukupnog broja ovih povreda. Najčešća su krvarenja u dvanaestopalačnom crevu, a neretko su zahvaćeni i dvanaestopalačno crevo i želudac (1, 2, 6).

Etiologija i patogeneza

Najčešći etiološki uzroci su: acidna hipersekrecija, ishemija sluznice, i oštećenje »barijere« želučane sluznice.

Acidnu hipersekreciju u stres situacijama možemo objasniti na sledeće načine:

- Prednji hipotalamus podražen u stresu, prenosi nadražaje na susedne vagalne centre te nastaje efekat vagusa (cefalična faza sekrecije),
- stražnji hipotalamus prenosi podražaj na zadnju hipofizu izazivajući prekomerno lučenje adrenalina, a što ima za posledicu prekomerno lučenje želučanog soka i pepsina,
- prednji režanj hipofize oslobađa kortikotropin koji iz nadbubrega oslobađa kortizon, a ovaj povećava lučenje želudačne sluznice (5, 6).

Ishemija sluznice je najčešće posledica hemoragičnog šoka koji je praćen hipovolemijom, hipoksijom i ishemijom, a ovo je uzrok poremećaja metabolizma ćelije sluznice i njenog oštećenja.

Otvaranje arteriovenoznih šantova u stanju šoka ima takođe značajnu ulogu u odvijanju ovoga lanca (staza, hemokoncentracija, infrarkt) (6). Oštećenje »barijere« želučane sluznice je u najužoj vezi sa prva dva spomenuta faktora (7).

Cilj rada

Cilj rada je da na našem materijalu prikazemo učestalost, preventivu, terapiju i ishod ove teške komplikacije.

Materijal

Na odelenju intenzivne terapije praćeno je tokom dve godine (1988. i 1989.) 60 bolesnika sa traumom CNS-a, bez traume drugih organa i sistema. Populaciju je saćinjavalo 11 žena i 49 muškaraca, prosećne starosti od 33 godine. Kod 15 bolesnika je dijagnostikovano krvarenje iz digestivnog trakta, i to: kod 11 muškaraca i 4 žene.

Tabela 1.

pol	broj ispitanika	%	broj krvarenja iz digesti. trakta	%
ž	11	18%	4	37%
m	49	82%	11	23%
ukupno	60	100%	15	25%

Metode rada

Dijagnozu krvarenja iz digestivnog trakta postavili smo na sledeći naćin:

- na osnovu klinićeke slike (bledila kože i vidljivih sluzokoža, pada tenzije i ubrzanog pulsa),
- krvarenja na prirodne otvore (hematemeza i melena).
- laboratorijskih nalaza (pada broja eritrocita, hemoglobina i hematokrita),
- merenjem CVP-a (i njegovog pada ispod 10 mm Hg),
- odrećivanjem acido — baznog statusa,
- endoskopski (ezofagogastroskopija),
- patohistološki (pregledom dvanaestopalaćnog creva i želuca kod umrlih).

Preventivno lećenje smo provodili:

- postavljanjem nazogastrićne sonde i ispiranjem hladnim rastvorom 1,4% bikarbonatom,
- lavažom želuca hladnim fiziološkiim rastvorom preko sonde,
- davanjem antacida (fosfalugel) preko sonde,
- intravenskim davanjem antiholinergika (bellomet).

Terapija se sastojala od:

- popune volumena (plazma ekspanderi i puna krv) zavisno od CVP-a i hemograma,
- kod 3 bolesnika je uraćen operativni zahvat (vagotomija i suture).

Rezultati

Dobijeni rezultati u našem radu prikazani su: brojćano, tabelarno, grafikonima, a kod umrlih patohistološki (slike-elektronska mikroskopija). Krvarenje iz digestivnog trakta je stalo kod 8 bolesnika, i to kod 6 muškaraca i 2 žene.

Srednje vrednosti hemograma i acido-baznog statusa kod preživelih bile su:

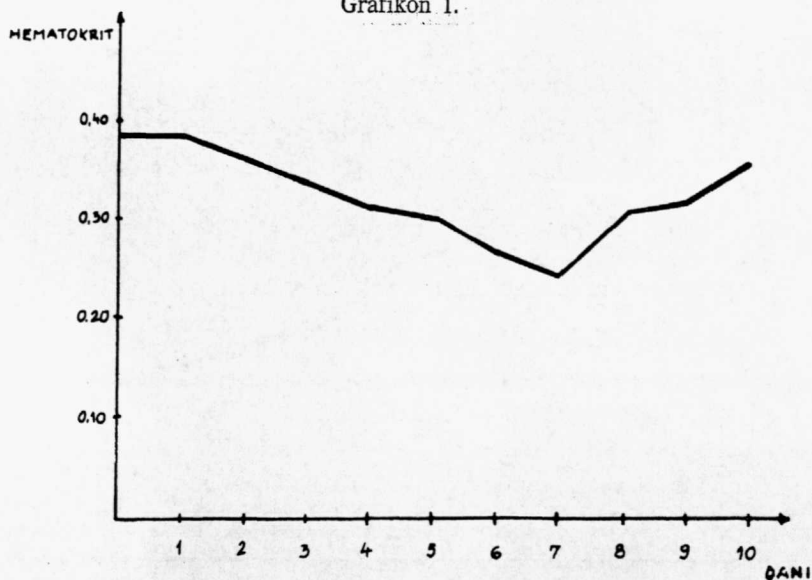
Er.	3,20 (u $10^{12}/L$)	pH.	7,35
Hg.	11,0 (u g/L)	pCO ₂ .	4,0
Hct.	0,30 (u l)	EB.	-2,10
		St. HCO ₃ .	21,1
		AKT. HCO ₃ .	22,3
		pO ₂ .	5,74
		Sat. O ₂ .	0,64

Tabela 2.

Vrednosti hematokrita po danima kod preživelih

Broj ispit.	DANI									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	36	34	31	31	30	24	22	30	30	21
2	38	31	31	29	28	22	21	31	32	33
3	38	38	30	27	27	26	25	30	34	35
4	41	39	35	30	30	28	27	31	32	34
5	42	41	39	34	33	26	26	30	30	32
6	34	36	35	32	30	30	26	32	32	33
7	47	39	39	38	35	26	24	31	31	32
8	44	37	36	30	30	27	26	33	33	34
	39,0	36,5	34,5	31,3	30,4	26,4	24,6	31,0	31,7	33,1

Grafikon 1.



Pod slikom iskrvarenja umrlo je 7 bolesnika, i to 5 muškaraca i 2 žene.

Srednje vrednosti hemograma i acido-baznog statusa bile su:

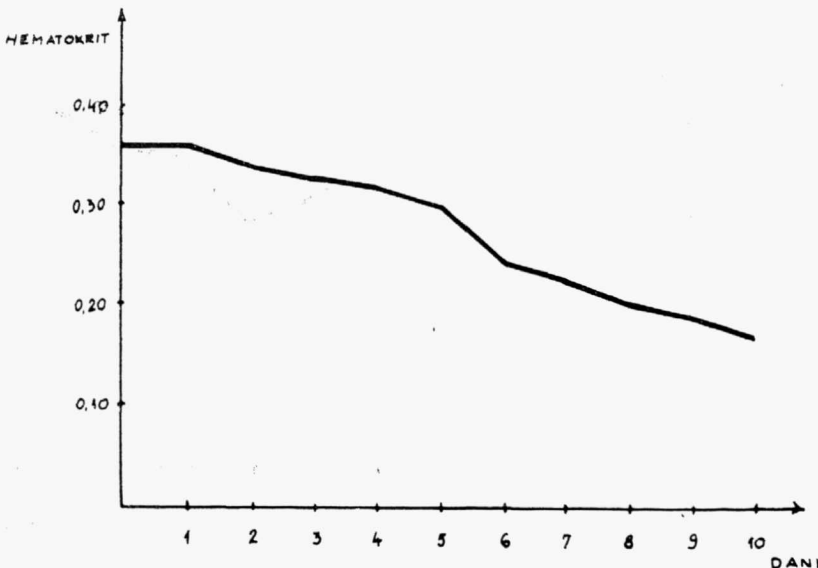
Er.	1,94 (u $10^{12}/L$)	pH.	7,23
Hg.	6,4 (g/L)	pCO ₂ .	5,64
Hct.	0,19 (u 1)	EB.	-7,1
		St. HCO ₃ .	15,9
		AKT. HCO ₃ .	17,2
		pO ₂ .	4,0
		Sat. O ₂ .	0,46

Tabela 3.

Vrednosti hematokrita po danima kod umrlih

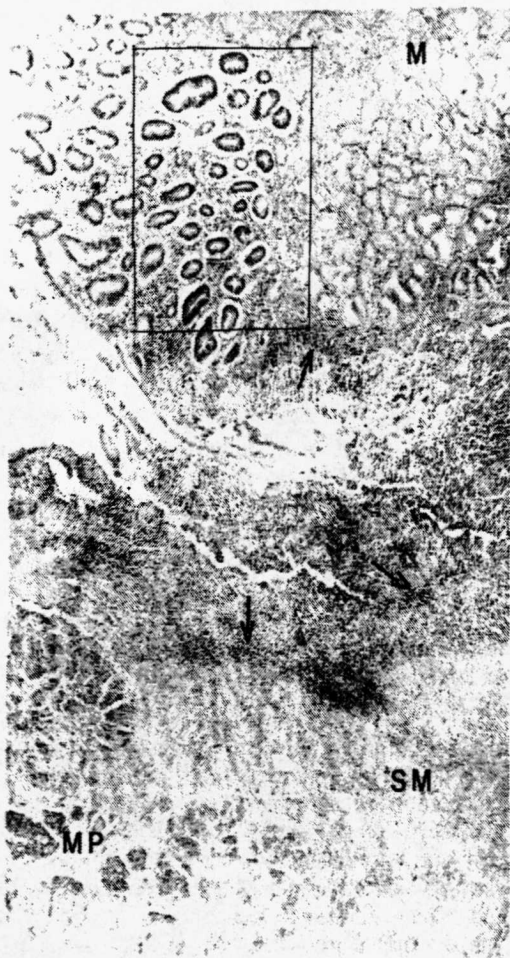
Broj ispit.	D		A		N		I			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	38	36	36	30	30	18	14	14	15	14
2	34	33	33	30	30	24	21	20	20	19
3	37	36	35	32	31	26	24	20	19	19
4	34	33	33	33	32	26	25	20	19	18
5	39	38	36	32	31	30	26	25	22	21
6	38	34	33	33	30	26	25	24	23	20
7	36	35	34	33	30	35	24	18	18	18
	36,5	35,1	34,3	31,8	30,5	25,2	27,2	20,1	19,4	18,4

Grafikon 2.



2
Patohistološki nalaz pod elektronskim mikroskopom.

Slika 1. Strelicama je označeno dno niže akutnog ulkusa u piloričnom delu
gastrične mukoze (M), seže duboko u submikožu (SM), do unutraš-
njih snopova muskularis proprije (MP). U pravougaoniku se vide ga-
strične žlezde obložene tamnim (nema sluzi u citoplazmi) intesti-
nalno metaplastičnim epitelom (HE, X 40).



Diskusija

Analizirajući klinička zapažanja, radiološke i laboratorijske nalaze i njihovu dinamiku, te služeći se nalazima obdukcija, uočili smo nekoliko bitnih zajedničkih elemenata koji predstavljaju nit složenih stresnih zbivanja. Neprestano su u igri niz faktora, a pokretač čitavog niza patofizioloških procesa je trauma. Njena težina, opsežnost, lokalizacija neosporno su u žarištu zbivanja, posebno kod mladih osoba.

Zahtevi za adaptaciju traumatizovanog CNS-a su zaista veliki, i sve što predstavlja odgovor organizma na ozledu, odnosno stres u uskoj je vezi sa vitalnošću ćelija. Razumljivo je da će poremećaji ćelijskih funkcija najteže pogoditi izuzetno vulnerabilna tkiva i organe. Ovo poslednje odnosi se i na sluznice digestivnog trakta, čije su patološke promene i stresom izazvana oštećenja predmet našeg izlaganja.

Dominantna i prisutna kod gotovo svih povredjenih osoba bila su zbivanja sa strane respiratornog sistema.

Naša iskustva omogućila su nam sagledavanje velikog značaja respiratorne insuficijencije u patogenezi ulceroznih promena. Neki autori (12) respiratorne poremećaje stavljaju na prvo mesto, ali im pridružuju još tri bitna faktora: hipotenziju, sepsu i žuticu. Međutim mi na temelju dobijenih podataka o ulozi poslednja dva ne možemo ništa reći.

Kod naših bolesnika osnovne respiratorne promene bile su, poremećaj ventilacije, koja je dovela do smanjenja respiratorne površine, smetnje u difuziji disajnih gasova, što je dovelo do smanjenja pO₂, hiperkapnije i usporene eliminacije vodonikovih (H) jona respiratornim putem, te do neminovne respiratorne acidoze.

Zbog centralno prouzrokovane respiratorne insuficijencije razvija se progresivna hipoksija odnosno anoksija sa posledničnim smanjenjem oksigenacije tkiva, te poremećajem ćelijskog metabolizma, što konačno rezultira smrću ćelije.

U ove promene sa druge strane upliću se: smanjenje cirkulirajućeg volumena, oligemični šok, depresija vazomotornog centra i konsekutivno zatajivanje periferne cirkulacije. Tome se pridružuju anemija i smanjeni kapacitet transporta kiseonika, i konačno hipoksija, acidoza i hipoperfuzija tkiva rezultiraju nedovoljnom oksigenacijom, i skretanjem ćelijskog metabolizma na anaerobni. Ovo dovodi do daljeg produbljanja acidoze i oštećenja ćelija toksičnim produktima. Proces zadire u teški katabolizam, progresivnu metaboličku acidozu sa ireverzibilnim oštećenjem ćelijskih funkcija i njenim propadanjem. Ti procesi zahvataju sva tkiva a među njima i sluznicu digestivnog trakta.

Na osnovu opisanih procesa mi pretpostavljamo, a to potvrđuju i analize Goodmana i Osborne-a (6) da se radi o hemoragičnim infarktima sluznice sa posledničnom nekrozom, te lezijom krvnih sudova, koja dovodi do manifestnih krvarenja. To opet znači dodatno smanjenje cirkulirajućeg volumena, ponovo stres, produbljenje šoka i napredovanje destruktivnog procesa, koji zalazi ponovo u beskonačni krug navedenih patoloških zbivanja. Poremećaj duodenalnog motiliteta kod povreda CNS-a, čija je zastupljenost značajna i u našem materijalu, može dovesti kao što navode Croker, Hinckey, Hreno (3,8) do regurgitacije duodenalnog sadržaja u želudac i prouzrokovati ulceracije.

Neosporno je da i aciditet u određenoj fazi patološkog procesa na sluznici ima svoju ulogu, ali kao što navode Clark i Croker (2, 3) centralno mesto zauzima ishemijska želudačne sluznice.

Pored ovoga potrebno je napomenuti da pomenuti iznos zahvata i druge lokalizacije digestivnog trakta, koje su van domašaja delovanja želudačne kiseline što je i mišljenje Hincky-a (8) i Ivey (9).

Terapija stresnih stanja

Ona i dalje ostaje široko i nedovoljno ispitano područje, jer se postavlja uvek pitanje kojom metodom zaustaviti ili usporiti pomenuti proces. To se odnosi i na kortikosteriodnu terapiju neophodnu u anti-šok terapiji i često nezamenljivoj kod edema mozga i pluća iako se smatra jednim od uzroka gastrointestinalnog krvarenja. Poznato je da pomenuto može stajati života bolesnika, a pretpostavka je da je jedan od uzročnika i steroidna terapija pa se postavlja pitanje njene upotrebe.

Odbacivanje steroidne terapije značilo bi lišiti se moćnog oružja protiv šoka i drugih propratnih zbivanja kao što navode u svojoj studiji Lucas i Sugawa (10), mada oni u svom ispitivanju nisu primetili da steroidna terapija uzrokuje ili pojačava gastrointestinalna krvarenja. Naša zapažanja u ovom radu su samo orijentaciona, jer nam nedostaju ciljana i specifična merenja. Neki autori Hinckey, Hreno (8) sa svojim kvantitativnim ispitivanjima više se približavaju tom problemu, posebno kada su u pitanju doze kortikosterioda, jer pretpostavljaju da kortikosteriodi, ACTH i razni analgetici prouzrokuju pojačanu sekreciju želudačne kiseline i pepsina, te povećavaju vulnerabilnost želudačne sluznice zbog smanjene produkcije sluzi.

Suprotno ovom mišljenju, drugi autori Cooper, Fogelman, Lucas (1, 5, 10) u svojim istraživanjima došli su do zaključka, da steroidna terapija ne prouzrokuje povećanu gastričnu sekreciju.

Naše mišljenje je da kortikosteriodi udruženi sa već postojećim patološkim procesima imaju svoje mesto u patogenezi lezija sluznice digestivnog trakta, a čije bi tačne dimenzije tek trebalo odrediti.

Zaključak

U patogenezi erozivno-ulceroznih lezija kod naših bolesnika, mislimo da su po sredi složena zbivanja pojačanog katabolizma, teške acidoze, hipoksija i kompromitovane oksigenacije na nivou ćelije.

Pored provedenih preventivnih i terapijskih mera, komplikacija je česta, a smrtnost visoka.

SUMMARY

CRANIOCEREBRAL INJURIES (COMA) AND HAEMORRHAGE FROM THE DIGESTIVE TRACT (STRESS) ULCER

Kalušević M, Josipović Z, Savjak D, Mrđa S, Hadžišarić N.

During two year 60 comatose patients were treated because of head traumas. Immediately after reception they received preventive therapy on possibility of stress ulcer. It included filling volume of electrolytes and fluids, antacid (phosphalugel), antagonists (Bellomet) and rinsing stomach out 1,4% bicarbonate. As patients had digestive system bleeding 7 patients died after ten days they were additionally treated by bull blood transfusion and three of them operated.

LITERATURA

1. **Cooper GN., Meade R, et al:** Evaluation of the Effectiveness of Controlled pH in Management of Massive Upper Gastrointestinal Bleeding. *Am. J. Surg.* 125:474, 1973.
2. **Clark C., Watta D., Kemp C.:** Gastric acidity in the comatose patients *J. Neurosurg.* 30:107-109, 1979.
3. **Croker JR.:** Acute Gastro-intestinal bleeding in the critically ill patients »Intensive care« *Med* 5:1-4, 1979.
4. **Czaja AJ.:** Acute gastroduodenal disease after thermal injury: An endoscopic evaluation of incidence and natural history. *New England. J. Med.* 291: 925-926, 1974.
5. **Fogelman Nj., Garrey JM.:** Acute Gastroduodenal Ulceration Incident to Surgery and Disease. *Am. J. Surg.* Vol. 112:651, 1976.
6. **Goodman AA., Osborne MP.:** Stress Ulcer. *Am. J. Surg.* 125:461, 1973.
7. **Goodman AA.:** Symposium on the current status of the treatment of stress ulcers. *Am. J. Surg.* 125:467, 1973.
8. **Hinckey KJ., Hreno A.:** Stress-Gastrin-Antazida. *Munch Med. Wochenschrift* 199 (5), 14, 1977.
9. **Ivey KJ.:** Acute hemorrhagic Gastritis.: Modern concepts based on pathogenesis. *Gut.* 12:750, 1971.
10. **Lucas CE., Sugawa C.:** Therapeutic Implications of Disturbed Gastric Physiology in Patients with Stress Ulcerations. *Am J. Surg.* 123:25, 1972.
11. **Menguy R., Master YF.:** Gastric mucosal energy metabolism and stress ulceration. *Ann. Surg.* 180:538, 1974.
12. **Skillman J., Silen W.:** Stress ulceration in the acutely ill. *Ann. Rev. Med.* 27:9-22, 1976.

**REZULTATI LIJEČENJA AKUTNOG INFARKTA MIOKARDA
SISTEMSKOM FIBRINOLIZOM (STREPTASE[®]) TOKOM PRVIH 48 SATI**

Dorđo Stojičić, Mladen Goronja, Milovan Milanović,
Selman Martinović, Vinka Janković, Slobodan Janković
i Alija Ramljak

UVOD

Veliki napredak u liječenju akutnog infarkta miokarda postignut je u posljednjih više od dvije decenije uvođenjem koronarnih jedinica u zbrinjavanju bolesnika sa ovim oboljenjem. Napredak se ogleda u stvaranju povoljnih mogućnosti u pogledu dobre prevencije, ranog otkrivanja i uspješnog liječenja srčanih aritmija i drugih komplikacija u akutnom infarktu miokarda, što je dovelo do znatnog smanjenja smrtnosti od ove bolesti.

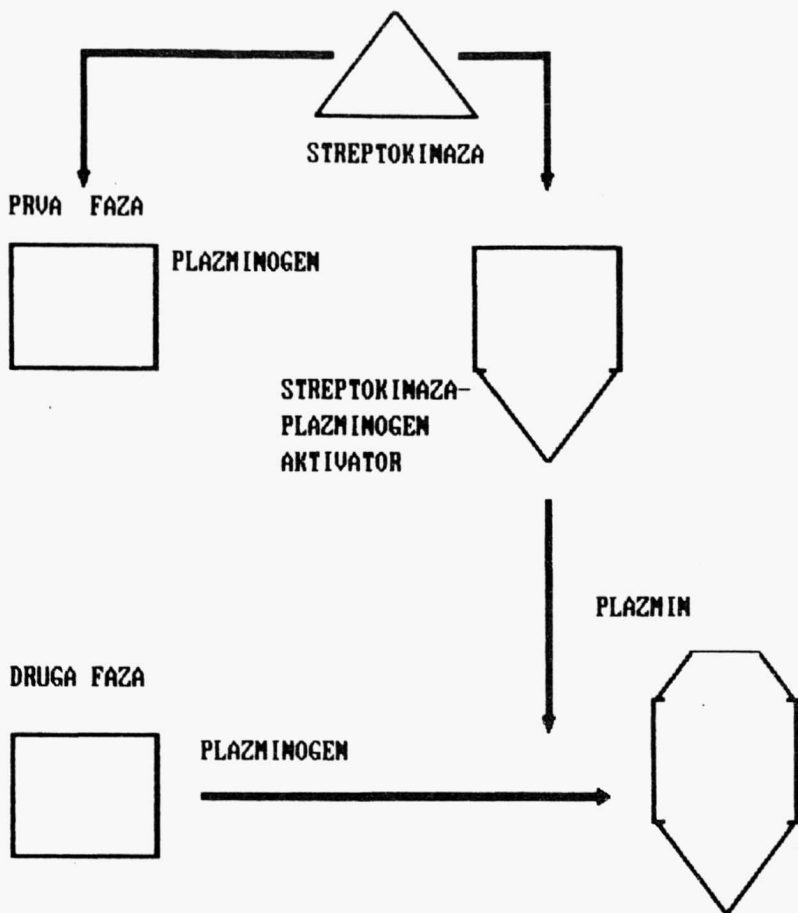
Međutim, prostrani infarkti miokarda i dalje su dovodili do kardio-genog šoka, praćenog velikom smrtnošću pa se postavio kao osnovni problem kako smanjiti ili ograničiti veličinu nekroze i tako uspostaviti ili poboljšati funkcionalnu sposobnost srca kao pumpe. To je bilo moguće postići jedino ponovnim uspostavljanjem cirkulacije u ishemičnom i infarkciranom dijelu miokarda. Takva mogućnost postala je realna od kada je, u posljednjih nekoliko godina, putem koronografije urađene u akutnoj fazi infarkta miokarda, utvrđeno da je kod najvećeg broja (87 do 97%) slučajeva tromboza uzrok akutnog infarkta miokarda. Danas je opšte prihvaćena činjenica da intravenska primjena streptokinaze prouzrokuje razlaganje intrakoronarnih tromba, dovodi do reperfuzije, postavlja funkciju lijeve komore i što je još važnije utiče na smanjenje mortaliteta (Editorijal, The Lancet, 1:565, 1988)².

Fibrinolitička terapija ima danas izuzetno značajnu ulogu u liječenju urgentnih kardiovaskularnih oboljenja, naročito akutnog infarkta miokarda.

Osnovna uloga ove terapije je da prouzrokuje trombolizu, razlaganja tromba u određenim kliničkim stanjima, putem aktivacije tzv. »fibrinolitičkog sistema«. Ključna komponenta ovog sistema je inaktivni proenzim plazminogen.

Konverzija inaktivnog plazminogena u aktivni plazmin odvija se direktnim ili indirektnim putem preko niza aktivatora³, kao što je prikazano na sl. 1.

Slika 1. Mehanizam dejstva streptokinaze



U grupu trombolitičkih lijekova spadaju sredstva koja aktiviraju fibrinolitički sistem, prouzrokuju lizu tromba i embolusa i omogućuju normalizaciju cirkulacije. Do sada su razvijeni sljedeći trombolitički lijekovi:

- streptokinaza,
- urokinaza,
- tkivni plazminogen aktivator (TPA),
- acetilisani plazminogen-streptikonaza kompleks (APSAC) i
- prourokinaza ili saruplaza.

Streptokinaza je visoko purifikovani ekstrakt bakterijskih proteina dobijen iz kulture filtrata beta-hemolitičkog streptokoka grupe C po Lanciefeld-u. To je danas najčešće korišćeni trombolitički agens u svijetu iako se čine neprestani napor za razvojem modernijih i efikasnijih lijekova⁴.

kinaze
Najbo
4-6 s

strept
i utiče

ka sa
bolesti
tet.

mij
muško
infarkt
vih 48
i godir

T

skog p

— 0

— 4

— 12

— 24

—

Lo

nalazu

— ante

— prec

— prec

— post

— dija

Uspjeh fibrinolitičke terapije ovisi o pravovremenoj primjeni streptokinaze, što nije moguće postići u većine sadašnjih zdravstvenih ustanova. Najbolji uspjeh se realno može očekivati ukoliko infarkt ne traje duže od 4—6 sati.

Nedavno obavljene rezultati studije ISIS-2s pokazuje da i v primjena streptokinaze kod infarkta, koji ne traje duže od 24 sata, djeluje efikasno i utiče na smanjenje smrtnosti.

Cilj rada je da dokaže efikasnost fibrinolitičke terapije kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda primljenih unutar 48 sati od početka bolesti, prateći rani (u toku 3 sedmice) i pozni (nakon 6 mjeseci) mortalitet.

Bolesnici i metode rada

Terapijska shema streptokinaza, heparin i acetyl-salicilna kiselina je primijenjena kod 50 bolesnika, starosne dobi 31—70 godina, 46 bolesnik muškog i 9 bolesnika ženskog pola. Kod svih bolesnika radilo se o prvom infarktu miokarda, a svi su hospitalizirani u koronarnu jedinicu unutar prvih 48 sati od početka anginoznih bolova. Njihova distribucija po polu i godinama starosti data je u tabeli 1.

Tabela 1 Godine starosti i pol

Godine starosti	Pol		UKUPNO
	muškarci	žene	
31 — 35	2	—	2
36 — 40	5	1	6
41 — 45	6	1	7
46 — 50	12	2	14
51 — 55	8	1	9
56 — 60	3	1	4
61 — 65	3	2	5
66 — 70	2	1	3
UKUPNO	41	9	50
X	49,5	53,0	51,25

Vrijeme hospitalizacije, što je istovremeno i vrijeme početka terapijskog postupka je bilo sljedeće:

- 0 — 4 h od početka bolesti 12 bolesnika (24%),
- 4 — 12 h od početka bolesti 16 bolesnika (32%),
- 12 — 24 h od početka bolesti 15 bolesnika (30%) i
- 24 — 48 h od početka bolesti 7 bolesnika (14%).

Lokalizacija akutne transmuralne lezije, shodno elektrokardiografskom nalazu u trenutku prijema bolesnika bila je sljedeća:

- anteroseptalna (V₁₋₄) kod 12 (24%) bolesnika,
- prednja (V₁₋₅) kod 6 (12%) bolesnika,
- prednje-proširena (V₁₋₆) kod 25 (50%) bolesnika,
- posterolateralna (D₃, a VF, V₅₋₈) kod 5 (10%) bolesnika i
- dijafragma (D2-3, a VF) kod 2 (4%) bolesnika.

Rezultati ispitivanja

Grafikon 1

Prema elektrokardiografskoj i enzimskoj evoluciji bolesti i konačnom ishodu formirane su tri podgrupe bolesnika:

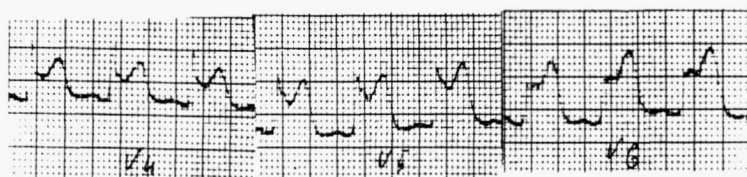
a) potpuni uspjeh terapije verifikovan je kod 11 (22%) bolesnika. Vrijeme hospitalizacije, što je istovremeno i početak terapije bilo je sljedeće:

- 0 — 4 h 4 od 12 bolesnika (33,3%),
- 4 — 12 h 3 od 16 bolesnika (18,7%),
- 12 — 24 h 3 od 15 bolesnika (20,0%) i
- 24 — 48 h 1 od 7 bolesnika (14,3%).

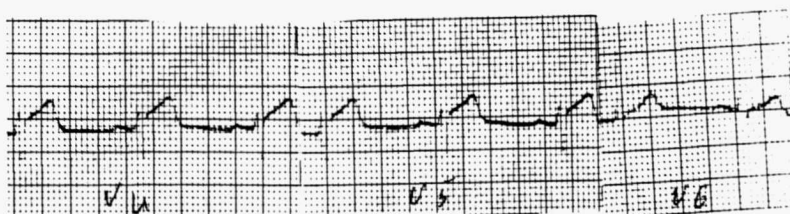
Osnovne karakteristike ove podgrupe su sljedeće: potpuni prestanak anginoznog bola u toku infuzije streptokinaze, poboljšanje opšteg stanja bolesnika; brza i potpuna regresija elektrokardiografskih promjena, kao što je prikazano na slici br. 2.

ELEKTROKARDIOGRAFSKE PROMENE KOD USPELE TERAPIJE

(SHEMA 1.)



EKG KOD UKLJUCIVANJA STREPTOKINAZE



EKG DVA SATA PO ZAURSENOJ INFUZIJI STREPTOKINAZE

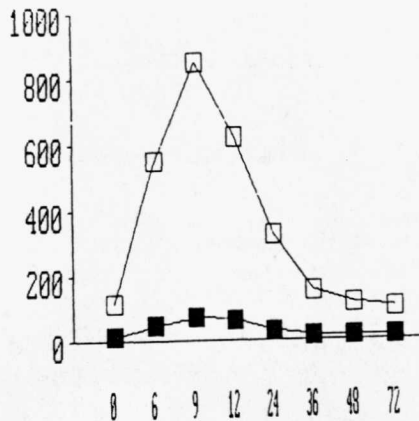
Slika 2

Maksimalna aktivnost kreatin-fosfokinaze postignuta je u toku prvih 9 sati sa normalizacijom nakon 48 sati. Maksimalna aktivnost laktat-dehidrogenaze i njenih izoenzimskih frakcija LDH₁ i LDH₂ postignuta je nakon 48 sati sa normalizacijom nakon 7 dana, kao što je prikazano na grafikonima br. 1 i 2.

Grafikon 1

AKTIVNOST ENZIMA KOD USPELE TERAPIJE (SHEMA 1.)

AKTIVNOST ENZIMA CK I CK-MB

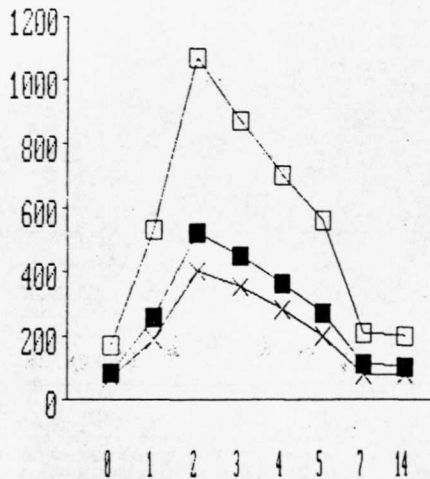


STANDARDNA DEVIJACIJA ZA CK OD \pm 18 DO \pm 18
 CK-MB OD \pm 2 DO \pm 3,9

$P < 0,01$

Grafikon 2

AKTIVNOST ENZIMA LDH, LDH-1 I LDH-2



STANDARDNA DEVIJACIJA ZA LDH OD \pm 25 DO \pm 86
 LDH-1 OD \pm 12 DO \pm 40
 LDH-2 OD \pm 18 DO \pm 38

$p < 0,01$

U toku hospitalizacije u ovoj podgrupi nije registrovan ni jedan letalan ishod, a 6 mjeseci kasnije kod jednog (9,1%) bolesnika ove podgrupe registrovan je letalan ishod.

b) djelimična regresija je verifikovana kod 30 (60%) bolesnika. Vrijeme hospitalizacije i početka terapije bilo je sljedeće:

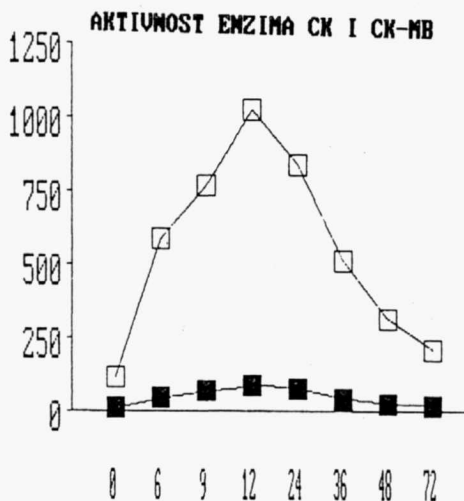
- 0 — 4 h 6 od 12 bolesnika (50%)
- 4 — 12 h 11 od 16 bolesnika (68,7%)
- 12 — 24 h 9 od 15 bolesnika (60%)
- 24 — 48 h 4 od 7 bolesnika (57%)

Za bolesnike ove podgrupe je karakteristično da je došlo do djelimičnog popuštanja anginoznog bola. Enzimska aktivnost je bila veća nego u prvoj podgrupi, maksimalna aktivnost kreatin-fosfokinaze (CK) i njene izoenzimske frakcije CK—MB postignuta je u toku prvih 12 sati sa normalizacijom nakon 72 sata. Maksimalna aktivnost laktat-dehidrogenaze (LDH) i njenih izoenzimskih frakcija LDH₁ i LDH₂ postignuta je nakon 72 sata sa normalizacijom nakon 14 dana (Grafikoni br. 3 i 4).

Grafikon br. 3

AKTIVNOST ENZIMA KOD DELIMIČNO USPELE TERAPIJE

(shema 1)



SD : od \pm 10 do \pm 18 (CK)

od \pm 2 do \pm 3,9 (CK-MB)

p 0,01

e u ovoj podgrupi nije registrovano
snije kod jednog (9,1%) bolesnika

a je verifikovana kod 30 (60%) bolesnika
terapije bilo je sljedeće:

2 bolesnika (50%)

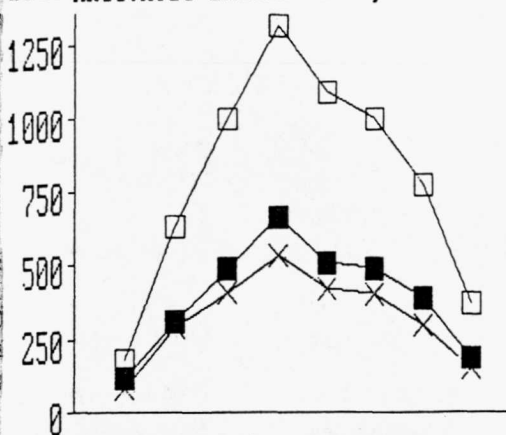
16 bolesnika (68,7%)

5 bolesnika (60%)

bolesnika (57%)

grupe je karakteristično da je došlo do
bola. Enzimsko aktivnost je bila
a aktivnost kreatin-fosfokinaze (CK) je
postignuta je u toku prvih 12 sati
ksimalna aktivnost laktat-dehidrogenaze
a LDH₁ i LDH₂ postignuta je
dana (Grafikoni br. 3 i 4).

AKTIVNOST ENZIMA LDH, LDH-1 I LDH-2



	0	1	2	3	4	5	7	14
SD : ZA LDH				OD ± 25	DO ± 86			
				LDH-1	OD ± 12	DO ± 48		
				LDH-2	OD ± 18	DO ± 38		

ENZIMA KOD DELIMIČNO USPELE

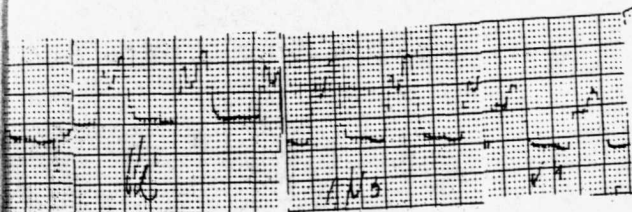
(shema 1)

infuzije i dva sata kasnije dolazi do djelimične regresije električnih promjena (slika br. 3).

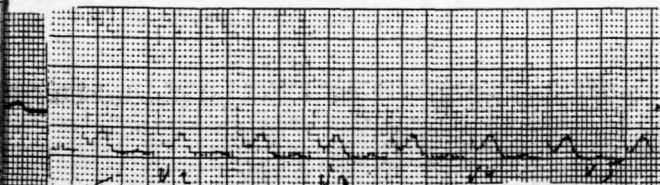
AKTIVNOST ENZIMA CK I CK-MB

GRAFSKE PROMENE KOD DELIMIČNO USPELE TERAPIJE

Slika 3



KG KOD UKLJUCIVANJA STREPTOKINAZE



DVA SATA PO ZAVRŠENOJ INFUZIJI STREPTOKINAZE

0 6 9 12 24 36 48

: od ± 10 do ± 18 (CK)

od ± 2 do ± 3,9 (CK-MB)

0,01

U ovoj podgrupi, u toku prve tri sedmice, nije registrovan ni jedan letalan ishod, a 6 mjeseci kasnije u dva (6,6%) bolesnika registruje se smrtni ishod.

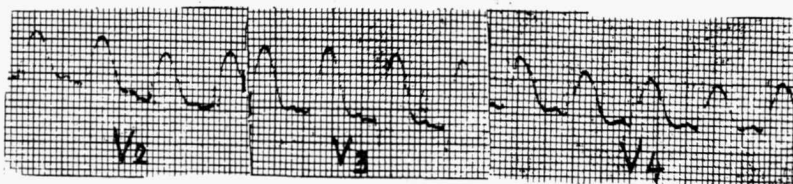
c) neuspjeh terapije je registrovan kod 9 (18%) bolesnika. To je podgrupa bolesnika sa klasičnom elektrokardiografskom i enzimskom evolucijom bolesti. Vrijeme hospitalizacije i početka terapije je bilo sljedeće:

- 0 — 4 h 3 od 12 bolesnika (25%)
- 4 — 12 h 2 od 16 bolesnika (12,5%)
- 12 — 24 h 2 od 15 bolesnika (13,3%)
- 24 — 48 h 2 od 7 bolesnika (28,5%)

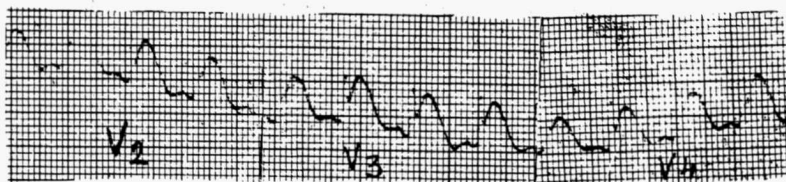
Kod bolesnika ove podgrupe nema efekta na subjektivni osjećaj bola. U toku i nakon infuzije nema regresije elektrokardiografskih promjena (slika br. 4).

Slika 4

ELEKTOKARDIOGRAFSKE PROMENE KOD NEUSPELE TERAPIJE (SHEMA 1.)



EKG KOD UKLJUCIVANJA STREPTOKINAZE



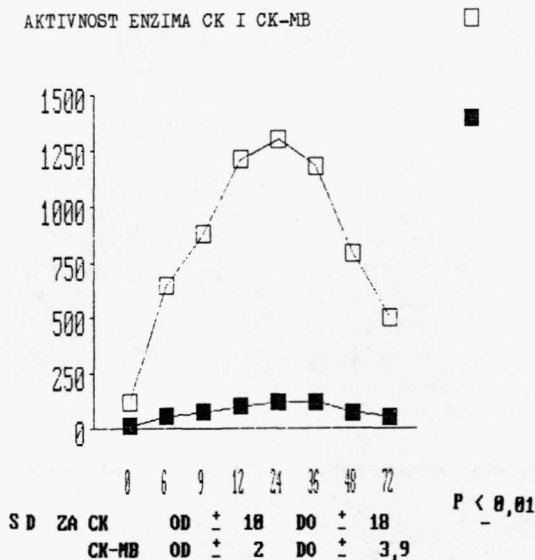
EKG DVA SATA PO ZAVRSETKU INFUZIJE STREPTOKINAZE

Maksimalna aktivnost kreatinin-fosfokinaze i njene izoenzimske frakcije CK—MB, te aktivnost laktat-dehidrogenaze i njenih izoenzimskih frakcija LDH₁ i LDH₂ bila je veća nego u prethodne dvije podgrupe sa klasičnom, kasnijom normalizacijom, kao što je prikazano na grafikonima br. 5 i 6.

Grafikon 5

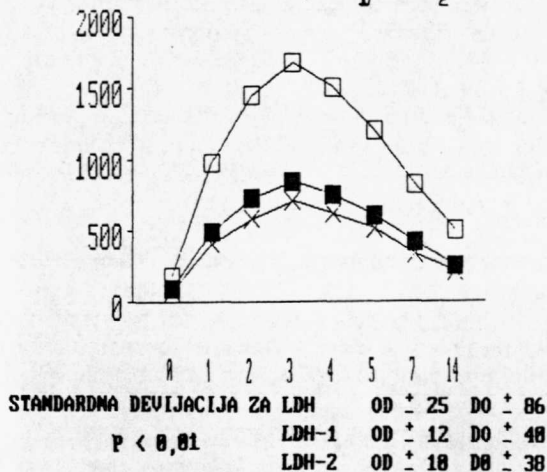
AKTIVNOST ENZIMA KOD NEUSPELE TERAPIJE (sh.1)

AKTIVNOST ENZIMA CK I CK-MB



Grafikon br. 6

AKTIVNOST ENZIMA LDH, LDH₁ i LDH₂



U ovoj podgrupi registrovan je jedan (11,1%) letalan ishod jedanaesti dan hospitalizacije sa verifikovanim prednje-proširenim infarktomb, sa zna- cima aneurizme lijeve komore kardijalnom dekompenzacijom od početka bolesti.

Infuzija sa streptokinazomb je završena kod svih 50 bolesnika, dok je heparinska infuzija morala biti prekinuta kod 2 (4%) bolesnika, u jednog zbog hematemeze, a u drugog zbog uporne hematurije (tabela br. 2).

Diskusija

Pojava radova Schroeder-a¹⁰ i saradnika, Neuhaus-a¹¹ i saradnika i brojeva Circulation i American Heart Journal posvećenih fibrinolizi u koji- ma su dati metodologija i prvi rezultati sa primjenomb streptokinaze na nov, udarni i visokodozirani način učinili su da i naša ustanova krajem 1987. godine počne sa primjenomb fibrinolitičke terapije u akutnom infarktu miokarda.

Primijenjeno je sredstvo koje nam je bilo dostupno i sa kojimb smo već imali iskustva u pogledu podnošljivosti i prepoznavanja nepoželjnih reakcija. S druge strane, i najveći broj do tada, a i kasnije objavljenih radova odnosi se takođe na streptokinazu, uključujući do sada najveću završenu italijansku GISSI¹² studiju sa 11 806 bolesnika (5 860 streptokinaza grupa i 5 852 kontrolna grupa uz 94 isključena tokomb studije).

Rana primjena streptokinaze intravenski bez prethodne koronarne angiografije daje, prema Rentrop-u¹³ ranu postterapijsku otvorenost odgovarajuće (kritične) arterije u 84% slučajeva u prosjeku (pet studija koje on navodi daju podatke u rasponu od 73 do 96%).

Primjena streptokinaze u našimb uslovima i izvan optimalnog vremena, verifikovana je postterapijska otvorenost odgovarajuće arterije u 82% slučajeva. Od kolikomb je značaja »faktor vrijeme« pokazuju i naši rezultati, koji su najbolji u grupi sa primjenomb streptokinaze u prvim satimb boles- ti.

Podjela bolesnika na tri podgrupe izvršena je na osnovu pokazatelja datih u metodologiji rada, kako to rade i drugi (navedeni autori).

Procjena uspjeha fibrinolize vršena je na osnovu kriterijumba za koje se može reći da su opšte prihvaćeni kao dovoljno pouzdani indirektni po- kazatelji (R e n t r o p¹⁴ et al. Schoeder et al.¹⁵ Rutsch et al. 1980¹⁶ N e u h a u s, K.L. et al. 1981.)¹⁷.

Aritmije koje se javljaju tokomb regresije smatraju se posebnimb do- punskim pokazateljimb uspješnosti terapije. Podlogu za to nalazimo u rani- jim kliničkimb iskustvimb kao i u eksperimentalnim istraživanjimb na životinjamba koje navode Corr, P.B. W i t k o w s k i, F.X. 1983.

Zaključci

1. Primjena udarne sistemske fibrinolitičke terapije streptokinazomb kod 50 bolesnika i izvan optimalnog vremena pokazala se korisnom u 84,6% slu- čajeva. Uspjeh terapije je bio utoliko efikasniji ukoliko je hospitalizacija početak liječenja otpočeo ranije:

0 — 4 h	82%	4 — 12 h	81 %
12 — 24 h	77%	24 — 48 h	55 %

2. Sigurnim indikatorima uspjeha pokazali su se korišćeni parametri:
 - * Brzina i potpunost prestanka anginoznog bola,
 - * Regresija EKG promjena do normalizacije, pojava tzv. »reperfusionih aritmija«.
 - * Rana aktivnost enzima u serumu: CK, CK—MB, LDH, LDH-1 I LDH-2.
3. Rani, intrahospitalni mortalitet registrovan je u 2% slučajeva, pozni (nakon 6 mjeseci) mortalitet je verifikovan u 4% slučajeva.
4. Ova metoda nije praćena značajnim komplikacijama i može se široko primjenjivati.

SUMMARY

THE RESULTS OF THE TREATMENT OF ACUTE MIOCARDIAL INFARCTION BY THE SISTEMIC FIBRINOLYSIS (STREPASE: R) DURING THE FIRST 48 HOURS

Stojičić Đ., Gornja M., Milanović M., Martinović S., Janković V., Janković S., Ramljak A.

50 patients of ages 51,5 + 20,5 ages old have been treated with the acute myocardial infarction, they were treated by streptokinase, heparin and acethyl-salicilic acid.

All patients had myocardial infarction as the first one.

Therapy was applied at optimal time, too, inside 48 hours from the beginning of the disease to be very careful of contraindications. All of them look slow drip of 1,5 milion units of streptokinase during 60 minutes by premedication of Dexamethason in intention to prevent of allergy complications. We estimated of success of therapy indirectly by following electrocardiography changes regression and the curve of activities of serum creatin kinase and its isoenzymes fraction (CK-MB) as well as the activity of serum lactate dehydrogenase and its isoenzymes fractions one and two. Reperfusion was reached at 84,6% of patients. We could ignore the complications of treatment. We registered collapse of heart rhythm: slow ventricle tachycardia 12%, sinus bradycardia 12% and ventricle twinkling at 4% patients.

We registered the early mortality at 2% patients, but the late one (during 6 months) at 4% patients. Very effective and sure method in the acute myocardial infarction treatment is slow drip with streptokinase and it leads to muscle limitations of definitive necrosis of heart and it has the essential influence to short-term and long-term prognosis the acute myocardial infarction. Its application is effective during the first 48 hours from the beginning of the disease.

LITERATURA

1. Kozarević, Đorđe: Epidemiologija angine pectoris Angina pectoris, «Lek», Ljubljana, 1973, 30-66.
2. Kezić, B., Sarić, M., Zimolo, A.: Aktuelni problemi zdravstvenog stanja naroda, II kongres liječnika Jugoslavije, Zagreb, 1966.
3. Kozarević, Đ., Vukmanović, C.: Chronic Diseases in the National Pathology — An Epidemiological Approach, Semmelweis Anniversary, Week., Budapest, 1968.
4. Kozarević, Đ., Đorđević, B.: Rasprostranjenost i prevencija kardiovaskularnih obolenja u Jugoslaviji, Narodno zdravlje, 24:152, 1966.
5. Lambić, I., Stožinić, S.: Angina pectoris, Naučna knjiga, Beograd, 1987.
6. Bartoletti, F.: Methodes in Dyspnoem, Liber IV, Pars IV, Cap II. P. 383. Bononiae, 1633. Per Heredes Evangelistae Dozzae (Ref. Klemperer P.: The history of Coronary Sclerosis) Am. J. Cardiol. 1960, 5-94.
7. Bellini, L.: Opera Omnia, p. 449. Kenetiis, 1732. J. G. Hertz, 1960.
8. Heberden, W.: Commentaries on the History and Cure of Diseases. London, Payne, 1802.
9. Osler, W.: Lectures on Angina Pectoris and Allied States, New York, 1897.
10. Latham, P. M.: Diseases of the Heart. Vol. II. London, 1846.
11. Paterson, J. C.: Capillary rupture with intimal hemorrhage as a causative factor in coronary thrombosis, Arch. Path. 1936, 25:474.
12. Prinzmetal, M., et al: Angina pectoris: A variant form of angina pectoris, Am. J. Med. 1959, 27, 375.
13. Virchow, R. L. K.: Thrombose und Embolie, Gefässentzündung und septische Infektion. Ges. Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medizin. Frankfurt am M.: Meidinger, 1856, 219.
14. White, P. D.: The historical background of angina pectoris. Modern concepts of Cardiovascular Diseases, 1974, 43, 109.

15. **Dorđević, B., Josipović, V. i Kozarević, Đ.:** Koronarna bolest — Značaj i mesto u morbiditetu i zdravstvenoj zaštiti u Jugoslaviji, II Kongres liječnika Jugoslavije, Zagreb, 1966.
16. **Dorđević, B., Nedeljković, S., Josipović, V. i Kozarević, Đ.:** Epidemiologija koronarne bolesti, II Jugoslovenski kongres za medicinu rada, Split, 1967.
17. **Dorđević, B.:** Kardiovaskularne bolesti — Priručnik za praktičnog lekara, Savezni zavod za zdravstvenu zaštitu, Beograd, 1969.
18. **Cohn, P. F.:** Silent myocardial ischaemia in patients with a defective anginal Warning sistem. *Am. J. Cardiol.*, 1980, 45, 667-701.
19. **Mazeri, A.:** Role of coronary artery spasm in symptomatic and silent myocardial ischemia, *J. Amm. Coll. Cardiol.* 1987.
20. **Weinwr, D. A., Ryan, T. J., Mecabe, C. H. et al.:** Significance of silent myocardial ischemia during exercise testing in patients with coronary artery disease, *J. Cardiol.*, 1987, 59, 725-729.
21. **Robbins, S. L.:** Cardial pathology, a look at the last five years, *Human Pathology*, 1, 1974, 5 9-21.
22. **Mihel, E.:** O naprasnoj smrti odraslih lica iz prirodnih uzoraka, Monografija, SA, Beograd, 1981.
23. **Safor, P., Schwarz, G. R. et al.:** Principles and praxis of emergency medicine W. B. Sanders, Philadelphia, London etc. 1986, 34-35-828-836, 834, 1502-1503.
24. **Bellini, L.:** Opera Omnia, p. 449, KENETIIS. 1732. J.G. HERTZ (Ref. KLEMPERER, P., 1960).
25. **Rougon, N.:** Lettre à M. Lorry 1768 (ref. Willius, F. A., Keys, T. A.: *Cardiac Classics*. London: Kimpton, 1941.
26. **Hunter, J.:** A Treatise on the Blood, Inflammation and Gunshot Wounds, London, 1794.
27. **Parry, C. H.:** An Inquiry into the Symptoms and Causes of the Syncope Anginosa, commonly called Angina Pectoris. Edinburg: Bruce 1799.
28. **Herrick, J. B. ALLAN BURNS (1781-1813).** Anatomist, Surgeon and Cardiologist, *Bull. Soc. M. Hist. Chicago*, 1935, 4:450.
29. **Stamler, J., Berkson, D. M., Young, Q. D., Hall, Y. and Miller, W.:** Approaches to the Primary Prevention of Clinical Coronary Heart Disease in High-Risk, Middle-Aged Men, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 97: 932, 1963.
30. **Kinch, S. H., Doyle, J. T. and Hilleboe, H. E.:** Risk Factors in Ischemic Heart Disease, *Am. J. Publ. Health*, 53:438, 1963.
31. **Keys, A., Blackburn, H.:** Background of the Patient with Coronary Heart Disease, *Am. J. Progr. Dis.*, 6:14, 1963.
32. **Brown, B. G. et al.:** Quantitative coronary arteriography, *Circulation*, 1977, 1977, 55:329.
33. **Mjasnikov, A. L.:** Hipertoničeska bolezn i ateroskleroze, Moskva, 1965.
34. **Ilić, S., Hadžipešić, LJ., Deljanin, Ilić, M.:** *Kardiologija*, str. 22, 1988.
35. **Moncada, S. et al.,** *N. Engl. J. Med.*, 300:1142, 1979.
36. **Moncada, S. et al.,** *Fed. Proc.*, 38:66, 1979.
37. **Tateson, J. R. et al.,** *Prostaglansis*, 13:377, 1977.
38. **Gorman, R. R. et al.,** *Fed. Proc.*, 38:33, 1979,
39. **Burch, J. W. et al.,** *Smen. Hematol.*, 16:196, 1979.
40. **Shuman, M. A. et al.,** *J. Clin. Invest.*, 63:1211, 1979.
41. **Best, L. C. et al.,** *Thromb. Res.* 16:367, 1979.
42. **Blass, K. E. et al.,** *Br. J. Pharmacol.*, 68:71, 1980.
43. **Viinikka, L. et al.,** *Br. J. Pharmacol.*, 72:299, 1981.
44. **Crutchley, D. J. et al.,** *J. Clin. Invest.*, 66:29, 1980.
45. **Taguchi, K. et al.,** *J. Cardiovasc. Surg.*, 16:8, 1975.
46. **Roth, G. J. et al.,** *Proc. Acad. Sci USA*, 72:3073, 1975.
47. **Jaffe, E.A. et al.,** *J. Clin. Invest.*, 63:532, 1979.

48. **Patrono, C. et al.**, *Thromb. Res.*, 17:317, 1980.
49. **Masotti, G. et al.**, *Lancet*, 2:1213, 1979.
50. **Margules, E. M. et al.**, *Drugs*, 20:179, 1980.
51. **Davies, J. A. et al.**, *Thromb.*, 53:525, 1979.
52. **Wessler, S. et al.**, *Blood*, 53:525, 1979.
53. **Mcavoy, T. H. et al.**, *Clin. Pharm. Ther.*, 25:372, 1979.
54. **Bjornsson, T. D. et al.**, *Clin. Pharm. Ther.*, 31:104, 1982.
55. **White, T. M. et al.**, *JAMA*, 241:2712, 1979.
56. **Hirsch, J. et al.**, *Circulation*, 53:691, 1979.
57. **Heimbürger, N., Trobisch, H.**: »Blutgerinnung und Fibrinolyse.« *Angew. Chemie* 83, 1971, 3, pp. 89-120.

SK
XX

bo
svc

1.
ma
va,
ka,

cij
ka
0,2
ov
du
va:

—
Go

LAJMSKA BORELIOZA (LYME BORRELIOSIS) — NOVA INFEKTIVNA BOLEST

Srboljub Golubović, Miroslava Ljalje, Željka Tatomirović

Lyme borelioza (LB) je nov epidemiološko-klinički entitet sa brojnim hroničnim sekvelama. U članku su revijalno prikazana svojstva ove bolesti i opisana dijagnostika, profilaksa i terapija. Terapeutski i profilaktički najprikladnije je koristiti penicilin, a mogu se upotrebljavati i doksiciklin ili cefalosporini 3. generacije.

Od septembra 1987. do kraja 1990. g. posmatrali smo 37 bolesnika sa sumnjom na LB. Ona je serološki dokazana u 8 bolesnika a sumnjiva je još u 8. Uočava se progresija bolesti u posmatranom trogodišnjem periodu.

Definicija

Lajmska borelioza (Lyme borreliosis-L.B.) je spirohetozna infektivna bolest iz grupe zoonoza, koja ima akutni, subakutni i hronični tok i koja u svojoj evoluciji zahvata različite organe i tkiva.

Zbog sporog razvoja kod dijela oboljelih i zbog osobine da se često 1. stadijum bolesti ne prepozna i ne liječi, bolest može da evoluiru mjesecima i godinama izazivajući simptomatologiju različitih oštećenja kože i veziva, koštano-zglobnog, centralnog i perifernog nervnog sistema, srca i krvotoka, a ponekad pluća, slezine i jetre.

Etiologija

Uzročnik bolesti je jedna spiroheta, klasificirana u rod borelija, specijes Borelije burgdorferi (B.b.). To je mikroorganizam izuvijanog oblika, kao i sve spirohete, ušiljenih krajeva, veličine 4—30 mikrometara, širine oko 0,2 mikrometra. Posjeduje ćelijski zid, ćelijsku membranu i jedan amofni ovoj iznad njih, aksijalni peptidni filament i 4 do 8 flagela. Takođe posjeduje i druge bakterijama pripadajuće strukture. Izgleda da nije otporan u vanjskoj sredini i zato se prenosi direktnim ubodom. Može se izolovati iz

Golubović Srboljub, Klinika za infektivne bolesti Banja Luka

zaraženih krpelja, a možda i drugih artropoda, zaraženih sisara i čovjeka. Kada je riječ o humanom materijalu, može se izolovati iz krvi, likvora, zglobove tečnosti, kožnih lezija i iz parenhimskih organa (Burgdorfer, 1982., Benach i sar., 1983., Steere i sar. 1984.— po Wilsonu, 1984.)(1).

Epidemiologija

Bolest je zoonoza, dakle prirodni domaćini su razne divlje i druge životinje kao i čovjek. Među nosiocima *Borreliae burgdorferi* (B.b.) poznati su sitni glodavci, pas i slične životinje, krupna divljač (srna, jelen), ali svi nosioci još nisu poznati. Infekcija se prenosi pomoću vektora. To su prvenstveno krpelji, ali se opisuju i drugi hematofagni insekti, razne »mušice«, pauci i škorprije. Među krpeljima prenosioci su u Americi *Ixodes dammini* i *Ixodes pacificus*, a u Evropi *Ixodes ricinus* (2,3). Prava proširenost bolesti nije još poznata, ali su opisani brojni slučajevi u Sjevernoj Americi, Evropi i u Australiji. Oboljenje pokazuje izrazito sezonski karakter i najčešće se javlja između maja i oktobra u akutnoj fazi, ali i tokom čitave godine - sa kasnim manifestacijama. Obično oboljevaju osobe koje nemaju imunitet a borave u prirodi (polja, šume i sl.) gdje bivaju ubodene od krpelja. Izgleda da na širenje bolesti utiče širenje areala pojedinih podložnih životinjskih vrsta odn. sama populacija krpelja.

U našu zemlju bolest se proširila od sjeverozapada. Prvi registrovani slučajevi Lyme borelioze (L.B.) potiču sa teritorija Hrvatske i Slovenije (4,5). Međutim, još 1981., Lešničar, odn. 1982. Mohar opisali su hronični migrirajući eritem, koji je jedan od prvih kliničkih znakova L.B. u više svojih bolesnika iz Slovenije odn. iz okoline Rijeke, što su na neki način bili prvi opisi već akvirirane bolesti u nas u novije vrijeme (6,7). Između 1984. i 1990. opisivani su slučajevi u Sloveniji, Hrvatskoj, Vojvodini, Bosni (B. Luka), Srbiji (Beograd) i u Makedoniji (8—13). Imamo razloga da vjerujemo da se bolest zaista širi našom zemljom, ali je takođe vjerovatno da je broj prijava time veći, što je i znanje o ovoj pojavi bogatije. Nesumnjivo je da je broj inaparentnih i subkliničkih infekcija najviši, a prepoznati slučajevi predstavljaju vrh pojave (»vrh ledenog brijega«). Prema dostupnim podacima, do kraja 1989. g. u našoj zemlji registrovana su 1982 bolesnika, pri čemu su Slovenija (područje oko Ljubljane i Celja) i Hrvatska (područje oko Zagreba i Koprivnice) endemski krajevi za L.B.

Istorijat

1883. A. Buchwald u Njemačkoj opisao je atrofične promjene na koži prstiju na rukama, ali i po drugim dijelovima tijela.

1902. Hexcheimer i Hartman ove promjene nazivaju *Acrodermatitis chronica atrophica* (ACA).

1884. Spiegler je opisao na koži promjene u vidu malih čvorova i nazvao ih *Lymphocytoma s. Lymphadenosis benigna cutis solitaria*.

1909. Švedanin Afzelius opisuje eritem kože nakon ujeda krpelja i pojavu naziva *Erythema migrans* (EM).

1913. Austrijanac Lipschütz opisani eritem označava kao hronični i naziva ga *Erythema chronicum migrans* (ECM).

1922. Garin i Bujardoux opisali su bolesnika koga je najprije ubo krpelj, a poslije mu se razvio migrirajući eritem (EM), a nakon svega toga meningitis i pareza ruke.

1940. g. zagrebački dermatolog Forenbacher prvi u nas opisuje EM i naziva ga Erythema chronicum migrans Lipschütz.

1941. g. Bannwarth, slično kao Garin i Bujardoux (1922.), opisuje sindrom hroničnog limfocitnog meningitisa sa neuritisom i neuralgijama nakon prethodno dokazanog uboda krpelja i migrirajućeg eritema.

1946. Svartz je pokazao da se Acrodermatitis chr. atrophica može uspješno liječiti penicilinom, što kasnije potvrđuju i drugi autori.

1950. Hellström je pokazao da se penicilinom može uspješno liječiti i EM.

1954. Grünberg je ustanovio da bolesnici sa ACA serološki pozitivno reaguju sa antigenom iz blijede spirohete (po Strleu i sar. 1989.) (2).

1955. Binder je dokazao infektivnu etiologiju ACA, jer je prenošenjem isječka kože sa bolesnika od ACA na zdrave dobrovoljce izazvao istu bolest unjih. Ubrzo je dokazana i serološka veza ACA i jedne borelije koja je izolovana iz kože takvih bolesnika.

1972. došlo je do razbuktavanja epidemije bolesti označavane do tada kao juvenilni artritis u okolini grada Lyme, u američkoj saveznoj državi Connecticutus. Nezadovoljni efektima preduzetih mjera od strane medicinskih organa, neki od roditelja prijavili su problem američkom saveznom centru za kontrolu bolesti (CDC) u Atlanti (Georgia), nakon čega su započeta ozbiljna etiološka, epidemiološka, klinička i druga ispitivanja. Dokazano je da se ne radi o juvenilnom artritisu, već o novoj i multisistemnoj bolesti sumnjive infektivne etiologije, koja je privremeno nazivana Lyme arthritis. Povezane su pojave uboda krpelja, EM, ACA, borelijske etiologije i sl.

1977. Steere i sar. opisali su oboljenje kao novu nozološku jedinicu (15).

1982. Burgdorfer i sar. našli su spirohete u krpeljima roda Ixodes dammini i time dokazali da je krpelj prenosilac, na šta se ranije i sumnjalo.

1984. opisana spiroheta klasificirana je među borelije, pod nazivom Borrellia burgdorferi (B. b.) (1).

1986. uveden je izraz Lajmska boreliozna (Lyme borreliosis), koji je, kao sveobuhvatni, zamijenio do tada korišćene termine, među kojim i termin Lajmska bolest (Lyme disease).

1986. publikovani su prvi slučajevi ove bolesti u nas (Maretić i Maretić, odn. Strle i sar.) (4, 16).

1988. opisan je prvi slučaj Lyme borelioze u Banjoj Luci od. u BiH (Tatomirović, Ljolje i Pikelj) (12).

1989. g. novembra mjeseca u Zagrebu održan je 1. jugoslovenski naučni skup o Lyme boreliozni.

Cilj rada

Naša je namjera da u vidu jednog preglednog članka damo neke bitnije informacije o ovoj, za nas novoj, infektivnoj bolesti i da ukratko referišemo o proširenosti toga fenomena u našem kraju do kraja juna 1990. godine.

Patogeneza

Patogenetski mehanizam LB nisu dovoljno jasni. Uočava se valovitost toka bolesti, slično kao i kod drugih spirohetoza, multisistemna zahvaćenost, tendencija ka hronicitetu. Infekcija nastaje, izgleda, jedino inokulacijom pri ubodu krpelja ili dugoga artropoda. Po nekim mišljenjima, transport borelija kroz rilicu krpelja nije brz i nije jednostavan. Uočeno je da je potrebno da se krpelj zadrži bar oko 5 sati na ubodenom čovjeku (životinji) da bi se mogla verificirati infekcija (17). Ukoliko do nje dođe, borelije se vjerovatno sa ubodnog mjesta šire i per continuitatem, čemu u prilog ide i razvoj EM, i hematogeno, jer se u akutnoj fazi mogu izolovati iz krvi, a po svoj prilici šire se i limfogeno, sudeći po često opisivanom regionalnom lemfadentitisu. Migrirajući eritem, koji tendira sporij evoluciji i koji liči morfološki i na serumsku bolest, jako podsjeća na fenomen imunoprecipitacije imunih kompleksa u višku antitijela. Precipitacija se vjerovatno događa na enodotelima kapilara (vaskulitis). Pošto se zna da se antitijela iz klase IGM već mogu naći nakon 7 dana od unosa borelije, i to specifična protiv flagelina borelije (peptid od 41-kD), moglo bi se zaključiti da se precipitati, ako ih uopšte ima, sastoje od 41-kD peptida i IgM, a možda i od komplementa. Kasnije manifestacije koje još pripadaju 1. stadiju bolesti, nastaju oko 2 do 8 nedjelja kasnije. Računa se da one stoje u vezi sa preživljavanjem i diseminacijom borelija (1, 18, 24). U koliko etapa će bolest evoluirati izgleda da zavisi od snage imunog odgovora domaćina, jer sama borelija ima i vrlo antigenične i slabo antigenične peptidne antigene (v. dalje). Pozne manifestacije u 2. i 3. stadiju razvoja bolesti izgleda da su u vezi sa stalnom stimulacijom nekih od potentnih antigena, kao što je 34-kD peptid. Šta se tačno događa ne znamo, ali nam je poznato da u koži (dermis) postoje česti perivaskulitisi i degeneracije kolagena. Borelija burgdorferi in vitro (možda i in vivo?) potpomaže produkciju interleukina 1, koji pomaže sintezu DNA u fibroblastima uz oslobađanje kolagena i prostaglandina (Beck i sar. 1986. po Kansky-u, 1989.) (14). To može objasniti brojne kutane, ali i opšte tegobe i razloge pojavi nakupljanja limfocita oko upalnih žarišta. Degenerativno-atrofične promjene poznih stadija podsjećaju na stanja sa odlaganjima imunokompleksa na predilekcionim tkivima. Ovu pretpostavku nismo mogli dokazati u literaturi koju smo analizirali.

Inače, specifični odgovor zaraženog organizma, u vidu prethodno spomenutih IgM nastaje do kraja 1. nedjelje, ali se mjerljive količine (titrovi) nalaze u krvi tek između 3. i 6. nedjelje, i oni su usmjereni protiv 41-kD peptida, flagelina, koji među antigenima borelija ima najjaču antigeničnost. Inače, to je jedan genus-specifični peptid. U isto vrijeme mogu se naći specifični IgM i protiv 34-kD i 83-kD peptida (to su peptidi molekulske mase od 34000 odn. 83000 daltona) (18).

Koncentracija specifičnih IgM u krvi, likvoru, sinovijskoj tečnosti i sl. opada tokom narednih mjeseci ustupajući mjesto specifičnim IgG. Kod slučajeva sa evolutnim artritisom uočeno je dugotrajno perzistiranje anti-34-kD-IgM kao i anti 41-kD-IgM.

Jedan do tri mjeseca nakon infekcije u krvi se mogu naći rastuće koncentracije specifičnog IgG protiv flagelina (anti-41-kD IgG), a potom i protiv drugih borelijskih peptida: 83-kD, 66-kD, 27-kD. Još kasnije, mje-

secima i godinama nakon infekcije, detektuju se antitijela protiv 75-kD, 60-kD, 31-kD, 34-kD, 29-kD i 17-kD, sva iz IgG klase. 34-kD i 31-kD su peptidi koji pripadaju ovojnici borelije (18).

Imunoglobulini slobodno difundiraju u sinovijsku tečnost, a u likvor-djelimično prolaze, a dijelom se i lokalno stvaraju. U likvorskim prostorima sintetiziraju se, osim IgM i IgG još i antitijela iz klase IgA. Titrovi likvorskih antitijela, s obzirom i na ovu činjenicu, mogu nerijetko biti znatno više nego u krvi (18).

Patološko-anatomske promjene

I pored činjenice da oboljenje zahvata, u različitim stadijima, brojna tkiva i organe, u literaturi se dosta oskudno opisuju patoanatomske promjene. To je možda posljedica činjenice da do sada imamo mali broj opisanih letalnih slučajeva. Opisuju se destrukcije periosta i kosti u oko 1/2 svih bolesnika sa II i III stadijem L. B., ali bez bližih objašnjenja (19). Takođe se opisuje fokalni miokarditis, pretežno u predjelu Hisovog snopa i bližih ogranaka, ali bez nama poznatih detalja. Afekcija meninga opisuje se kao limfocitarni infiltrat, spominje se demijelinizacija kod slučajeva mijelitisa, ali su svi opisi, koliko smo se mogli obavijestiti, oskudni.

Kutane promjene, vjerovatno zato što su bile decenijama opisivane i lako pristupačne, najbolje su patoanatomski proučene, pa će ovdje biti date elementarne informacije o njima.

U cjelini uzevši, kutane promjene u toku L.B. su rane i kasne. Među ranim manifestacijama, posebno se ističu (mada nisu jedine!) Erythema migrans (EM) i Lymphocytoma cutis (LC). Kod EM epidemris je očuvan, osim na mjestima uboda krpelja gdje se nađe spongioza. Papile dermisa sadrže edem i gusti perivaskularni infiltrat sačinjen od limfocita, histiocita i nešto plazma ćelija, te nešto rijetkih eozinofila.

Kod LC subepidermalno, ispod tankog i očuvanog kolagenog sloja, nailazi se na limfocitno-histiocitni infiltrat koji mjestimično zahvata i subkutis. Kod jače izraženih slučajeva mogu se naći pojedinačne formacije nalik na folikule, a građene od limfocita i histiocita.

U poznim stadijima razvoja L.B. na koži se mogu naći Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA), a nešto rjeđe Scleroderma circumscripta (SC) ili Morphea, te Lichen sclerosus et atrophicans (LSA).

Kod ACA histološki razlikujemo početni, rani i kasni stadijum. U početnom stadiju nalazimo nekarakteristične promjene u dermu a nekada i u retikularnom sloju epiderma u vidu tračkastih limfocitnih infiltrata. U ranom stadiju susrećemo edem dermisa i hronični upalni infiltrat u njemu, odvojen od epidermisa uskom zonom očuvanog veziva (tzv. upalno-edematozni stadij). Infiltrat čine limfociti, histiociti, ponekad plazma ćelije. Ovi infiltrati mjestimično su aranžirani oko krvnih sudova i adneksa kože. U kasnijem (atrofičnom) stadiju epidermis je stanjen a količina kolagenih vlakana je reducirana. Preostala kolagena vlakna su zadebljana i homogenizirana, a elastična vlakna su znatno reducirana. Dermis je takođe stanjen, a folikuli i lojne žlijezde su atrofični (14).

Tok bolesti

Infekcija najčešće prolazi inaparentno odn. oligosimptomatski. Moguće je da se ona događa u ranoj dobi. Podaci da su kod nas (a i inače) najčešći bolesnici osobe iz grada, prosječno srednje dobi (30-35 god.), obično izletnici, a sasvim rijetko ljudi sa sela, poljoprivrednici, radnici iz šuma i sl., tj. oni koji svakako češće i lakše dolaze u kontakt sa krpeljima, sugerira razmišljanje da kod ovih drugih vjerovatno postoji prethodna »tiha imunizacija«. Jedno domaće ispitivanje (Ropac i sar. 1989.)(20) u kome su analizirani sačuvani serumii vojnika koji su boravili u Podravini i Istri prije 10 g., tj. prije nego što se saznalo uopšte za L.B. pokazuje da je na kraju perioda boravka u istoj populaciji za 20% bilo više onih čiji su serumii, 8 g. docnije reagovali sa B. b. Znači, u toku višemjesečnog boravka u tim krajevima došlo je do prokuživanja vojnika, a bez uočenih znakova bolesti. Dalja sudbina tih ljudi se ne zna, ali je podatak dosta ilustrativan za dokaz teze o tihoj imunizaciji.

U prilikama kad se bolest klinički razvije, ona ima tok kao što slijedi iz narednog opisa.

Klinička slika

Inkubacija iznosi u prosjeku oko 15-16 dana, ali se opisuje od 1 do preko 340 dana.

U klasično razvijenoj bolesti, klinički tok se odvija u 3 stadija.

1. stadij se odlikuje pojavom opštih i kutanih tegoba. Nekada se jave samo opšte tegobe, pa se bolest i ne prepoznaje. Češće opšte tegobe prate kutane promjene. To su febrilitet, glavobolja, mialgije, artralgiije, neuralgiije (algični sindrom), poremećaj raspoloženja, poremećaj sna, prenadražljivost, meningizam, bolovi duž kičme (4,8,12,15).

Od nespecifičnih kutanih promjena mogu nastati razni sitni eritemi, petehije, netipični-kratkotrajni egzantemi, urtikarija i sl. Promjene u principu mogu, ali ne moraju, biti praćene pruritusom.

Kardinalni znak 1. stadija bolesti je (hronični) migrirajući eritem (EM). On se javlja nakon inkubacije od 2 do 40 dana, pa i kasnije, a u rijetkim slučajevima i nakon reinfekcije odn. egzacerbacije. Ima oblik crvene površine kože, u ravni ili lako edematozan, veličine pola dinara do muškog dlana, pojedinačan, što je češće, ili višestruk, što je rjeđe. On je nekad bolan, češće peče ili svrbi. Postoji opis eritema koji se sa leđa proširio na svu kožu tokom više nedjelja, osim na vrat, lice, šake i stopala (Strle i sar. 1989.)(8). U svojoj evoluciji eritem kroz par dana blijedi u centru, a održava se poput prstena na periferiji. Nekada čini više ili manje povezani lanac anularnih i nepravilnih crevnih linija. Liči na urtikariju ali duže traje, obično 8-13 dana, ako se ne liječi. Najčešće zahvata donje ekstremitete, ingvinal, gluteuse, a manje leđa ili druge dijelove kože (što izgleda da stoji u vezi sa visinom žbunja sa koga krpelji prelaze na čovjeka.)(3,4,8,14,21).

EM se može naći u oko 95% svih prepoznatih slučajeva L.B. i može se smatrati patognomoničnom manifestacijom ove infekcije. Pod eritemom, najčešće, nema infiltracije ili induracije koja bi se mogla napipati. EM mogu, ali ne moraju, pratiti ranije opisane opšte tegobe. Ako ih ima, one mogu oscilirajući trajati od nekoliko dana do nekoliko mjeseci.

Lymphocytoma cutis (LC) je kutana manifestacija znatno rjeđa od EM. To je benigna promjena u vidu infiltrata kože vel. sočiva do lješnika, obično na rukama (podlaktice), ali može na bilo kome mjestu na koži. Češće je solitaran, rjeđe multipli. Promjena regredira tokom više nedjelja. Lokalizacije na glavi nisu rijetke.

2. stadij bolesti obično se polagano nastavlja na prvi. Kutane promjene mogu spontano regredirati i bolest može biti u remisiji više nedjelja ili mjeseci, ili se završetkom 1. stadija definitivno okončati, što se događa u preko 90% slučajeva sa razvijenom kliničkom slikom. Ako bolest nastavi sa evolucijom mogu se u 2. stadiju razviti kutane, neurološke, psihičke, srčane i zglobne manifestacije, a opisuju se i afekcije slezine, jetre i pluća.

Od kutanih promjena uočavaju se atrofije na koži, obično okrajina (prstiju) ruku, nogu, nekada i lica. Ove promjene kože su još izrazitije u 3. stadiju bolesti. To je Acrodermatitis chr. atrophicans, čija je histologija već opisana. ACA evoluira i do 3 god. nakon EM i odlikuje se početnim slabim eritemom i edemom kože, a poslije njenom atrofijom i sklerozom (14).

2. stadiju bolesti pripadaju dominantno neurološki ispadi. Oni se mogu javiti kao neuralgije, radikulitisi, neuritisi, meningitisi, encefalitisi, mijelitisi ili kombinacije svih. Obično se javljaju mononeuritisi sa parezama i paralizama. Kada je upala zahvatila više nerava (često VII) mogu se javiti paraplegije, odn. parapareze, tetrapareze i sl. Ako se javi afekcija meninga, radi se o limfocitnom meningitisu ili meningoencefalitisu sa oskudnom proteinorahijom i malim brojem limfocita u likvoru. Neuritis sa meningitisom nakon prethodnog EM i uboda krpelja naziva se Bannwarth-ov sindrom.

Skupa sa opisanim fenomenima, ili nezavisno od njih, mogu se javiti miokarditis sa aritmijom, razvojem poremećaja provođenja, te ponekad, peri — odn. pankarditis sa akutnom srčanom dekompenzacijom. Oboljenju se u ovoj fazi mogu pridružiti, ili se javiti kao odvojeni poremećaji, različiti artritis, koji su obično izraženi na jednom ili nekoliko krupnih zglobova (mono i oligoartritis).

Postoje opisi splenitisa i hepatitisa. Zanimljiv podatak navodi Strle sa sar. (1989.) da je među 60 bol. sa pneumonijama imao 26 osoba koje su u anamnezi navodile podatak da ih je u toj godini, par mjeseci ranije, ujeo krpelj i da su imali EM. Ne isključuje se da je bila riječ o pulmonalnoj formi L.B.(8). Mnogi autori misle da navedene smetnje nisu jedine manifestacije infekcije sa B.B..

3. stadij može takođe nastati bez prethodnog prvog ili drugog. On se razvija obično više mjeseci, češće, više godina nakon primo infekcije, a odlikuje se poliartritisom koji zahvata sitne zglobove dovodeći do težih degeneracija i destrukcija. Osim toga, na srcu mogu perzistirati anomalije u vidu aritmija, kao i kutane promjene tipa ACA, cirkumskriptne sklerodermije (SC ili morphea) ili Lichen sclerosus et atrophicans-a (14).

Laboratorijske promjene

U toku akutne faze L.B. može doći do blaže ili znatnije ubrzanе sedimentacije eritrocita, obično ne preko 50 za 1.h. Kod većine bolesnika broj leukocita je neizmijenjen, a u oko 6-7% broj leukocita može biti lako povećan (preko 10.000) ili snižen (ispod 5.000). U diferencijalnoj KS nema bitnih promjena.

Kod težih slučajeva Bannwarthovog sindroma nalažene su povišene vrijednosti aminotransferaza. Uočava se relativno čest porast alfa frakcije globulina i porast koncentracije IgM tokom akutne faze. U 2. stadiju bolesti kod 5-10% bolesnika mogu se naći produženje P—Q intervala u EKG-u ili nespecifične promjene finalnog kompleksa. U bolesnika sa razvijenim meningitisom opisuje se dominacija limfocita, ali može se uočiti i znatno prisustvo monocita (4,12,21).

Dijagnostika

Dijagnozu Lyme boreliozе moguće je postaviti na osnovu epidemioloških, kliničkih, seroloških i bakterioloških nalaza. Preko 80% sumnjivih na LB daje podatke o prethodnom ubodu krpelja, a manjina o ubodu raznih »mušica«, paukova i sl.

U kliničkom pogledu oko 95% lica koji obole od LB imaju EM, pa je to često jedini znak, skupa sa epidemiološkim podatkom o ubodu krpelja, na kome se zasniva dijagnoza (4,24).

Potvrdu dijagnoze najčešće dobijamo primjenom seroloških testova. Enzimski imunisorbentni esej (ELISA) za dokaz specifičnih IgM i IgG ima dijagnostički pozitivnu vrijednost u likvoru iznad 16 jedinica, a u krvi iznad 64 (granične vrijednosti). Vrijednosti od 1:128 i više u krvi su jasno pozitivne.

Indirektna fluorescencija se može izvoditi sa apsorpcijom ili bez apsorpcije. Zbog interferiranja antigena drugih spiroheta mogu se dobiti lažno pozitivne reakcije. Zato se radi eliminacija srodnih antigena (unakrsne reakcije!) apsorpcijom seruma sa antigenom *Treponemae phagedens*. Time se može vezati i dio specifičnih antitijela na B.b. Pozitivne vrijednosti uz primjenu apsorpcije u serumu uzimaju se kod titra 1:32 do 1:64 (u likvoru 1:16 do 1:32), a bez apsorpcije 1:128 i više (18,22,23). ELISA i IFT mogu se izvesti i pomoću uzoraka sinovijske tečnosti. U 1. stadiju bolesti, u toku EM čak kod 2/3 bolesnika nema serološki značajnih titrova specifičnih IgM. Dinamika je spora, pa je najbolje 1. uzorak krvi uzimati nakon 3. nedjelje bolesti, a 2. uzorak krajem 2. ili u 3. mj. bolesti. Bliži detalji koji se odnose na ovu problematiku ranije su opisani.

Terapija

Još su radovi Svartza iz 1946. i Helströma iz 1950. anticipirali prednositi penicilina u terapiji ove bolesti. Radovi iza 1980. pokazali su prednosti penicilina u tretmanu Bannwarthovog sindroma (2,3). Stoga je razumljivo da je penicilin prihvaćen kao lijek izbora i nakon definitivnog prepoznavanja Lyme boreliozе. Pored penicilina iskustvo je pokazalo da i tetraciklini (doksiciklin) dobro djeluju. Tokom posljednjih 2 godine javila su se saopštenja o efektima djelovanja cefalosporina, posebno novijih, iz 3. generacije- cefuroksima i ceftriaksona. Skorašnji rad Preac-Muršičeve i sar. iz Münchena pokazuje da kod izvjesnog broja bolesnika nakon tretmana penicilinom ili doksiciklinom izvjestan broj borelija preživljuje u tkivima čak i do 7 mj. nakon korektno provedene terapije, što nije uočeno kod bolesnika liječenih novim cefalosporinima (24).

Uvažavajući sva iznijeta mišljenja u Klinici za infektivne bolesti u B. Luci stvorili smo sljedeće stavove.

- a. Ako postoji podatak o ubodu krpelja, ili ako sami nađemo krpelja na tijelu pacijenta, krpelja skidamo i pacijenta vraćamo kući. Pri tome savjetujemo da se oko 3-4 nedjelje prate eventualne kožne ili opšte promjene, te da se u tome slučaju pacijent ponovo obrati ljekaru. Ne dajemo nikakvu antibiotsku profilaksu.
- b. Ako se bolesnik javi sa znacima EM ili stanjem sumnjivim na EM, uz više ili manje pouzdan podatak o ubodu krpelja ili nekog insekta, uključujemo terapiju penicilinom od 800.000 do 1.600.000 j. dnevno, 10 dana. Alternativno može se dati doksiciklin ili neki sličan tetraciklin, tokom 10 dana, cefuroksim do 10 dana ili eritromicin do 10 dana. Ovo zbog toga što ima dovoljno elementa za dijagnozu LB. Nakon 3 i nakon 8 nedjelja uzima se serum za serološku obradu, a pacijent se ambulantno prati, dok se bolest ne dokaže ili ne isključi serološki.
- c. Ako imamo bolesnika koji je febrilan, sa opštim poremećajem, algičnim sindromom, event. meningizmom, sa znacima EM i podatkom o krpeljnom ubodu hospitaliziramo ga i provodimo energičnu terapiju kristalnim penicilinom u dozama od 200.000 do 400.000 j/kg/24 h. do oko 20 mil, jedinica za odraslog tokom 24 h., kroz 14 dana. Dosljedno se provodi serološka obrada u 2 ili više uzoraka seruma, može i do 6 mj. nakon početka obrade. Takve bolesnike, nakon otpusta ambulantno kontroliramo sve dok se ne isključe eventualne kasne manifestacije.

Mi smatramo da lica ubodena od krpelja i lica koja na sebi nose krpelja ne treba da vidi specijalist, nego da ih treba obraditi ljekar opšte medicine. U nedostatku boljih načina za skidanje krpelja sa kože mislimo da je najbolje da se na krpelja nanese tupfer namočen etrom ili benzinom i da se drži nekoliko minuta. Pod djelovanjem volatilnog rastvora dolazi do relaksacije glatke muskulature i bočnim ograncima rilice artropoda i on kolabira i otpada sam.

U slučajevima egzacerbacije ili razvoja kliničke slike 2. ili 3. stadija bolesti, bez obzira na to što je mogla ranije biti korektna terapija, možemo istu ponoviti u trajanju od 10 do 15 dana penicilinom, tetraciklinima eritromicinom ili novijim cefalosporinima. Kod procjenjivanja opasnosti od LB nakon dokazanog krpeljnog uboda valja misliti da svaki krpelj ipak nije inficiran i da je dokazano, barem za sada, da postotak zaraženosti ne prelazi 12-15%, a možda je i manji. Stoga se i mjere medikacije mogu odložiti, a uz pomoć pacijenta stanje se može pratiti.

Na kraju, pošto postoje prilične terminološke zabune oko dijagnoze uboda krpelja dozvolićemo sebi i malu primjedbu. Kako se ne radi o ugrizu (kao što je na primj. ugriz psa) i pošto se ne radi o rani (vulnus), terminološki nije prikladno ni pisati u dijagnozi riječi »morsum« ili »vulnus«. Radi se o malom ubodu za koji bi najprikladniji latinski prevod bio »piccus«. Prema tome, ubod krpelja bi najzgodnije bilo označiti terminom: »piccus ixodi«, kao što mi činimo u Klinici.

Naši rezultati

U toku 3 godine i 3 mj. (IX 1987-36. 6. 1990.) u Klinici za infektivne bolesti u Banjoj Luci obradili smo serološki zbog sumnje na L.B. 37 bolesnika. U ovom broju nisu obuhvaćeni drugi bolesnici obrađivani nakon toga roka. Od 37 sumnjivih, serološki je potvrđeno 8, sumnjivo je i dalje

se obrađuje još 6, serološki je negativno 8 slučajeva, a nije dovršeno ispitivanje, ili ne raspolažemo sa podacima za 15 ostalih bolesnika. Pouzdano se zna da su 2 iz grupe serološki negativnih imala dokazan ubod krpeljom i migrirajući eritem, te se uslovno i oni mogu pribrojati verificiranim slučajevima. Ako se izdvoje pozitivni i sumnjivo pozitivni (do dana pisanja teksta) reagujući bolesnici i dva sa EM dobija se da je od LB do sada oboljelo, po našoj evidenciji, 16 lica.

Gledano po godinama izlazi: 1987-nijedan dokazani, 1988.-jedan, 1989.-šest, 1990. (polu godine) -devet. Rezultati dosadašnjeg ispitivanja i karakteristike kliničke slike naših bolesnika biće predmet posebnog izvještaja, a ovo su samo preliminarni rezultati.

Zaključak

Lyme boreliozu je za nas nov kliničko-epidemiološki entitet. Iako sa dosta razloga možemo misliti da je riječ o bolesti koja u našim krajevima traje više godina (ili decenija?), postoje nesumnjivi dokazi da se ona širi kao što je nesumnjivo i sve češće prisustvo krpelja. S obzirom na polimorfnost, težinu i trajnost oštećenja, a dobre rezultate u terapiji, mislimo da je široko poznavanje ovoga problema i interdisciplinarni rad na njemu od osnovnog značaja u prepoznavanju i liječenju ove bolesti.

entity
vived
also d
tients
addied
is obv

1. Wil

2. St

3. Ma

4. Ma

5. St

8. St

6. Le

7. M

8. St

9. M

10. Mi

11. Dr

12. Ta

13. Tel

14. Ka

15. St

SUMMARY

LYME BORRELIOSIS — A NEW INFECTIOUS DISEASE

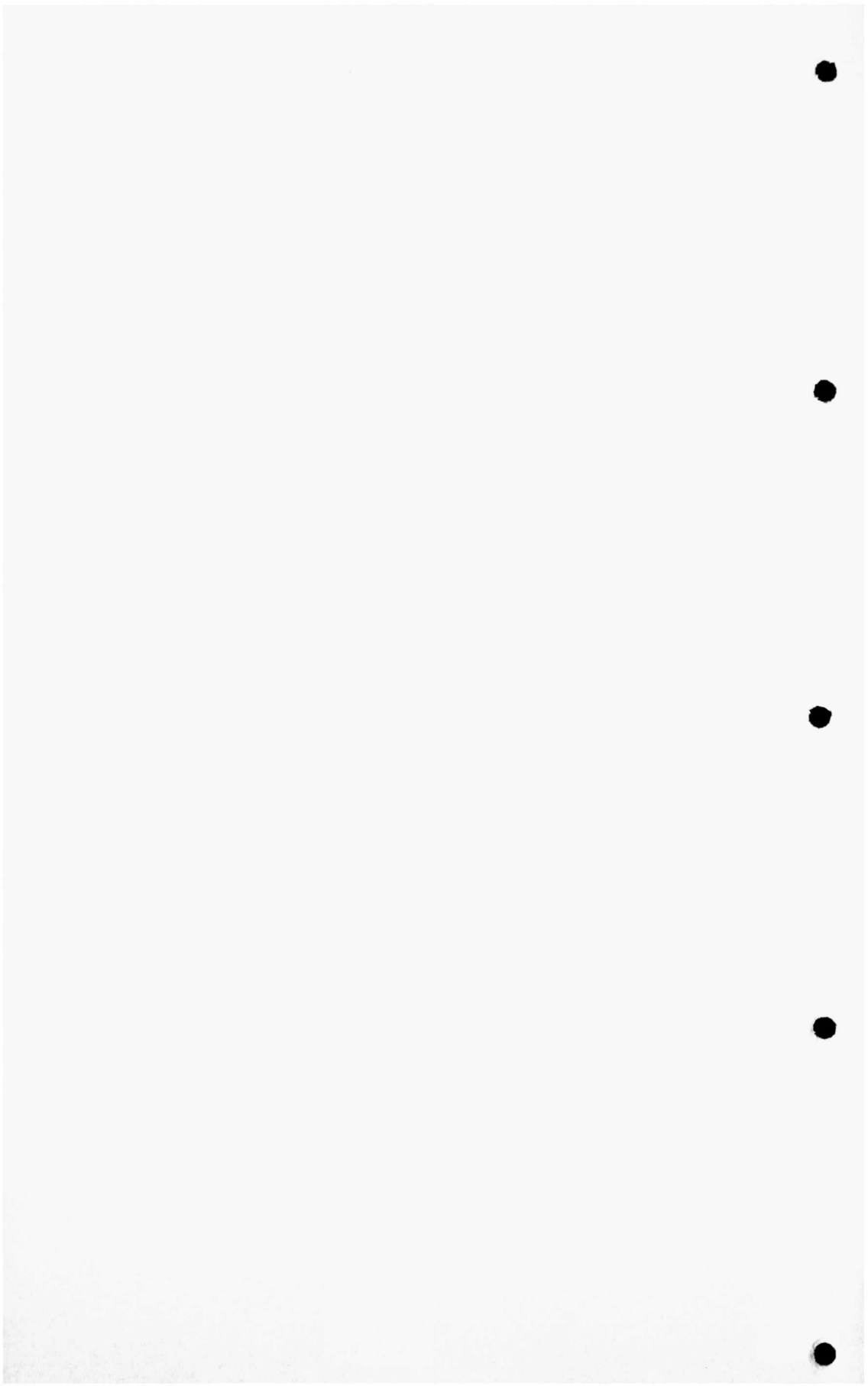
Srboljub Golubović, Miroslava Ljolje, Željka Tatomirović

Lyme borreliosis (LB) is a newly recognised epidemiological and clinical entity with numerous late sequelae. The main characteristics of LB are reviewed in this paper. In the prophylaxis and therapy we prefer penicillin, but also doxycycline or cephalosporins from 3rd generation are convenient.

From September 1987 until the end of June 1990 we observed 37 patients suspect on LB. The serological evidence was obtained at 8 patients, and 8 added remain suspect. The progression of this phenomenon in the year period is obvious.

LITERATURA

1. Wilson, G., u: Topley and Wilson's Principles of bacteriology, virology and immunity. 7-th ed., Vol. 3: Bacterial Disease, Chpt. 73, 521. E. Arnold, London, 1984.
2. Strle, F., Maretić, T. i Breitenfeld, V.: Lyme borreliosis-historijski pregled. Lyme borelioza u Jugoslaviji, Zbornik MAH, D. Ropac, ur., Zagreb, 1989., 15-21.
3. Maretić, Z. i sar.: Teški meningoencefalitis kao manifestacija Lyme borelioze. Ibidem, 125-128.
4. Maretić, T., Maretić, Z.: U povodu jednog slučaja Morbus Lyme, Liječ. vjesn., 108, 1986., 490-493.
5. Strle, F. i sar.: Lyme borreliosis: epidemiološki podaci za Sloveniju. Lyme borelioza u Jugoslaviji, Zbornik MAH, D. Ropac, ur., Zagreb, 1989., 35-43.
6. Strle, F., i sar.: Lyme borelioza u Sloveniji. Ibidem, 93-100.
7. Lešničar, J.: Erythema migrans po klopovom vobodu. Zdrav. vestn., 51., 1981., 395-397.
8. Mohar, N.: Erythema chronicum migrans-Klinička i epidemiološka zapažanja na riječkom području. Acta Dermatol. Iug., 9, 1982., 155-160.
9. Strle, F. i sar.: Lyme borelioza u Sloveniji. Lyme borelioza u Jugoslaviji, Zbornik MAH, D. Ropac, ur., Zagreb, 1989., 93-100.
10. Maretić, T., i sar.: Epidemiološke značajke Lyme borelioze u Centralnoj Hrvatskoj. Ibidem, 23-34.
11. Mišić-Majerus, Lj. i sar.: Lyme borelioza na području Kalničke panonije. Ibidem, 101-107.
12. Dmitrović, R. i sar.: Lajmska bolest u Beogradu. Ibidem, 109-113.
13. Tatomirović, Z., Ljolje, M., Pikelj, F.: Lyme borelioza sa Bannwarth-ovim sindromom. Prikaz slučaja. Med. Arhiv (u štampi).
14. Telalbašić, S., Nadaždin, M.: Kliničke slike i laboratorijska dijagnostika Lyme borreliosis. Saopštenje br. 53, XV intersekcijski sastanak infektologa BiH i Makedonije, Mostar 31. 5. — 2. 6. 1990. g.
15. Kansky, A., Dobrić, I., Baričević, B.: Klinika i morfologija kožnih promjena kod Lyme bolesti. Lyme borelioza u Jugoslaviji, Zbornik MAH, D. Ropac, ur., Zagreb, 1989., 115-119.
16. Steere, A. C., et al.: Lyme arthritis: An epidemic of oligoarthritis in children and adults in three Connecticut communities. Arthritis Rheum., 20, 1977., 7-17.



**POREMEĆAJ ACIDOBAZNE RAVNOTEŽE KOD AKUTNOG
INFARKTA MIOKARDA RAZLIČITE LOKALIZACIJE**

Mladen Goronja, Đorđe Stojičić, Milovan Milanović,
Vinko Janković, Selman Martinović, Alija Ramljak,
Slobodan Janković

UVOD

Akutni infarkt miokarda (AIM) svojim hemodinamskim poremećajima i neuroendokrinim odgovorom, izaziva u organizmu čitav niz adaptacionih reakcija, kao i lokalnih i opštih metaboličkih poremećaja.

Osnivanje koronarnih jedinica (KJ) i ispitivanje mehanizama nastanka komplikacija u toku akutne faze infarkta miokarda, omogućilo je dublji uvid, između ostalog i u acidobazno (AB) stanje takvih bolesnika.

Uvođenjem mikrogasnih analiza, kao standardnog metoda praćenja akutno oboljelih bolesnika uopšte, mi smo takođe u našoj KJ uveli ovaj metod kod svih bolesnika sa AIM, na osnovu ranije objavljenih radova (Mc Kenzie J., 1950., Mc Nikol M. W., Kirby B., Bholla K. D., 1965., Campbell E. J., 1965., Grace W. J., 1970., Kirby B., 1981. i 1985., Aschenbrenner R., 1974., Nedok A. i saradnici., 1974, 1975. i 1976.)^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10}

Ispitivanjem ABR kod AIM bez komplikacija AIM ustanovljeno je da kod svih bolesnika postoji **hipoksemija** (Mc Kenzie J., 1950., Mc Nicol i saradnici, 1965.)^{1, 2} a druga grupa autora (Ljungstrom i saradnici, 1967.)¹¹ dokazala je da pO_2 u potpunosti korelira sa težinom AIM i da čak može služiti kao prognostički index te da u plućnom edemu i kardiogenom šoku nastaje signifikantna **desaturacija** kisika (Mc Nicol i saradnici, 1965., Campbell i saradnici., 1965.)^{2, 3} a da stepen **hipoksemije** nije u korelaciji sa radiološkim nalazom na plućima, pa čak i klinički znaci mogu biti vrlo oskudni uz značajnu hipoksemiju (Achenbrenner R. i saradnici 1974.)⁷

Proučavajuć literaturu nismo mogli naći sigurne podatke iz kojih bi se moglo nesumnjivo zaključiti da postoji korelacije između lokalizacije AIM i poremećaja u koncentraciji pO_2 , pCO_2 i SaO_2 , ali nema ni podataka u radovima sa kojim bi mogli sa sigurnošću odbaciti tu povezanost.

Cilj rada

Polazeći od navedenih podataka, krajnja pretenzija rada je dokazati, da li postoji povezanost poremećaja ABR kod AIM, obzirom na lokalizaciju AIM.

Prema tome cilj istraživanja je:

1. Utvrditi da li postoji razlika ABR kod AIM bez komplikacija, obzirom na lokalizaciju AIM, upoređujući ABR kod AIM prednjeg zida lijeve komore bez komplikacija AIM, u odnosu na AIM zadnjeg zida lijeve komore bez komplikacija AIM.

2. Utvrditi da li postoji razlika ABR kod AIM prednjeg zida lijeve komore u odnosu na zadnji zid, kod AIM sa komplikacijama (kardiogeni šok, plućna kognestija, kod kojih postoji poremećaj srčanog ritma u vidu čestih VES i SVES).

Vrste uzoraka

Da bi udovoljili postavljenom cilju, prije određivanja ABR, sve ispitanike smo svrstali u 3 grupe:

I GRUPA: Ispitanici sa AIM, bez komplikacija, koji su razvrstani u podgrupe:

Podgrupa A: Ispitanici sa dokazanim AIM prednjeg zida lijeve komore bez komplikacija, gdje je svrstano 60 ispitanika, od čega 50 muškaraca i 10 žena prosječne starosti 52 godine i raspona od 34 do 60 godina.

Podgrupa B: Ispitanici sa AIM zadnjeg zida lijeve komore, bez komplikacija AIM, gdje je svrstano 60 ispitanika, od čega 50 muškaraca i 10 žena, prosječne starosti 48,3 godine, raspona od 34 do 60 godina.

II GRUPA: Ispitanici sa AIM sa komplikacijama AIM, koji su svrstani u četiri podgrupe:

Podgrupa A: Ispitanici sa AIM, prednjeg zida lijeve komore, komplikovan kardiogenim šokom i poremećajem srčanog ritma u vidu čestih VES i SVES, gdje je svrstano 20 ispitanika od čega 15 muškaraca i 5 žena, prosječne starosti 74,999 godina, sa rasponom od 30 do 60 godina.

Podgrupa B: Ispitanici sa AIM zadnjeg zida lijeve komore, komplikovan kardiogenim šokom i poremećajem srčanog ritma u vidu čestih VES i SVES, gdje je svrstano 20 ispitanika, od čega 15 muškaraca i 5 žena, prosječne starosti 51,2 god., i raspona od 30 do 60 godina.

Podgrupa C: Ispitanici sa AIM prednjeg zida lijeve komore, komplikovan plućnom kongestijom i poremećajem srčanog ritma u vidu čestih VES i SVES, gdje je svrstano 20 ispitanika od čega 15 muškaraca i 5 žena, prosječne starosti 50,3 god., sa rasponom od 30 do 60 godina.

Podgrupa D: Ispitanici sa AIM zadnjeg zida lijeve komore, komplikovan plućnom kongestijom i poremećajem srčanog ritma u vidu čestih VES i SVES, gdje je svrstano 20 ispitanika od čega 15 muškaraca i 5 žena, prosječne starosti 49,3 godine sa rasponom od 30 do 60 godina.

III GRUPA: Ispitanici koji klinički ni anamnestički nemaju znake kardiovaskularnog oboljenja, niti druga oboljenja koja mogu uticati na ABR (zdravi ispitanici — kontrolna grupa) gdje je svrstano 20 ispitanika.

Metode rada

Dijagnozu AIM bez komplikacija i sa komplikacijama AIM, postavili smo na osnovu anamneze, kliničke slike, fizikalnog pregleda bolesnika, pozitivnog nalaza serumskih enzima, EKG-a analizirajući evoluciju promjena QRST-T segmenta u 12 klasičnih odvoda, putem koga određujemo i lokalizaciju AIM, te vrstu poremećaja srčanog ritma u toku AIM.

Vrijednosti acidobazne ravnoteže (ABR) dobili smo kod svakog ispitanika uzimanjem arteriolarne krvi iz hiperemizovane ušne školjke u specijalne heparinizirane kapilarne cjevčice tipa D 551/7,5 firme »Radiometar« — Copenhagen, a zatim se krv unosila u Astrupov aparat firme »Radiometar« ili kompjuterizovani aparat za ABR IL-System 1306 — USA.

Kod svih naših ispitanika (I i II grupa) parametre ABR određivali smo prva tri dana, dva puta u toku 24 časa, a zatim jedanput dnevno do izlaska bolesnika iz bolnice (ukupno 21 dan). Kod kontrolne grupe — zdravi ispitanici (III grupa) ABR smo određivali dva puta, na početku i na kraju ispitivanja.

Određivanje ABR kod ispitanika vršila je uvijek ista osoba pod istim uslovima (temperatura 37°C i barometarskom pritisku koji vlada u prostoriji gdje se vrši mjerenje), te na istom aparatu.

Dobijeni rezultati su statistički obrađeni i izraženi kao aritmetičke srednje vrijednosti \pm standardna devijacija. Testiranje signifikatnosti razlika aritmetičkih sredina vrijednosti ABR izvršeno je pomoću Student-t testa.

Rezultati

Tabela 1. Rezultati ispitivanja u I grupi ispitanika

— Promjena ABR kod ispitanika sa AIM prednjeg i zadnjeg zida lijeve komore, bez komplikacija

Ispitanici	broj	Vrijednost	pO ₂ kPa	SaO ₂ %	pCO ₂ kPa	HCO ₂ mmol/l	pH
KONTROLNA GRUPA	20	maksimalna	13,0	97,6	5,0	25,5	7,440
		minimalna	11,0	97	4,2	22,5	7,370
		srednja	12,0	97,2	4,6	24,0	7,405
		standardna devijacija	1,00	0,19	0,20	0,91	0,023
Podgrupa A: AIM prednjeg zida bez komplikacija	60	maksimalna	9,6	95,6	5,2	30,0	7,460
		minimalna	8,4	85,3	4,8	17,0	7,370
		srednja	9,0	93,5	5,0	21,7	7,408
		standardna devijacija	2,35	2,02	1,5	2,53	0,0271
Podgrupa B: AIM zadnjeg zida bez komplikacija	60	maksimalna	9,0	96,5	5,2	31,0	7,450
		minimalna	8,2	85,5	4,6	18,0	7,380
		srednja	8,6	93,0	4,9	22,0	7,400
		standardna devijacija	2,60	2,08	1,3	2,54	0,0236

Tabela 2. Rezultati ispitivanja u II grupi ispitanika

— Promjene ABR kod bolesnika sa AIM prednjeg i zadnjeg zida lijeve komore, komplikovan kardiojenim šokom i plućnom kongestijom uz poremećaj srčanog ritma (VES i SVES)

Ispitanici	broj	Vrijednost	pO ₂ kPa	SaO ₂ %	pCO ₂ kPa	HCO ₃ mmol/l	pH
KONTROLNA GRUPA	20	maksimalna	13,0	97,6	5,0	25,5	7,44
		minimalna	11,0	97	4,2	22,5	7,37
		srednja	12,0	97,2	4,6	24,0	7,405
		standardna devijacija	1,00	0,19	0,20	0,919	0,023
Podgrupa A:		maksimalna	8,0	84	7,2	17	7,35
AIM prednjeg zida		minimalna	6,4	80	3,8	15	7,17
sa kardiog. šok. 20		srednja	7,2	82	6,1	16	7,32
i čestim VES i SVES		standardna devijacija	2,5	0,19	2,00	1,0	0,256
Podgrupa B:		maksimalna	7,8	84	8,1	16	7,351
AIM zadnjeg zida		minimalna	6,2	82	5,3	14	7,180
sa kardiog. šok. 20		srednja	7,0	83	6,6	15	7,250
i čestim VES i SVES		standardna devijacija	2,5	1,9	2,0	1,0	0,155
Podgrupa C:		maksimalna	7,6	95	10,2	22	7,480
AIM prednjeg zida		minimalna	6,0	79	5,8	18	7,350
sa pluć. kongest. 20		srednja	6,8	87	8,0	25	7,390
i čestim VES i SVES		standardna devijacija	2,5	11,8	2,2	3,1	0,0568
Podgrupa D:		maksimalna	7,4	94	10,9	25,5	7,479
AIM zadnjeg zida		minimalna	5,9	80	6,0	23	7,361
sa pluć. kongest. 20		srednja	6,6	87	8,4	24	7,392
i čestim VES i SVES		standardna devijacija	2,06	14	2,0	2,0	0,0564

Diskusija

U prvoj grupi naših ispitanika (ispitanici sa AIM bez komplikacija) u obje podgrupe: podgrupa A (AIM prednjeg zida lijeve komore) i podgrupa B (AIM zadnjeg zida lijeve komore) vrijednosti ABR, koje su se odnosile na pH krvi pCO₂ i HCO₃ bile su u granicama normalnih vrijednosti, dok vrijednosti pO₂ i SaO₂ su bile ispod granice normalnih vrijednosti, sa značajnim padom pO₂ u podgrupi B, što je ukazivalo na postojanje hipoksemije u ispitanika obje podgrupe, za razliku od kontrolne grupe gdje su svi parametri ABR bili u granicama normalnih vrijednosti. Srednja vrijednost pO₂ u podgrupi A bila je 9,0 kPa i standardnom devijacijom 2,35 u odnosu na podgrupu B, čija je srednja vrijednost pO₂ 8,6 kPa sa standardnom de-

vijacijom 2,60, te evidentnom razlikom na nivou pouzdanosti $p > 0,05$. Intermitentnim udisanjem 100% kiseonika tokom prve sedmice liječenja, povremeno se popravlja vrijednost pO_2 , ali normalne vrijednosti nisu dostignute prije 21 dan liječenja u KJ, ni kod jednog ispitanika.

Vrijednosti SaO_2 kod obje podgrupe pokazuju snižene vrijednosti, sa skoro identičnom srednjom vrijednošću i standardnom devijacijom, te prema tome statistički nemaju evidentnu razliku na nivou pouzdanosti $p > 0,05$.

Među mogućnostima zbog kojih dolazi do pada vrijednosti pO_2 i SaO_2 su u prvom redu:

— efektno smanjen protok krvi kroz alveolarne kapilare, pri čemu se mora računati da dio krvi koji protiče kroz pluća ne prefundira alveole već teče putem fizioloških šantova. Kroz njih u normalnim prilikama teče oko 5% plućne krvi, a u slučajevima nekomplikovanog AIM, količina može porasti oko 16% (Kirby, 1981).

— osim ovih latentnih perfuzijskih poremećaja koji izmiču kliničkim i dijagnostičkim metodama, treba računati na mogućnost, da u sklopu nekomplikovanog AIM, može doći do slabije ventilacije pojedinih dijelova pluća. Značajniji pad vrijednosti pO_2 i SaO_2 u podgrupi B u odnosu na podgrupu A, može se tumačiti mogućnosti širenja AIM na desnu komoru srca, ili da u većoj mjeri dolazi do inhibicije kretanja dijafragme, što vodi do smanjenja regionalne ventilacije pojedinih dijelova pluća.

U drugoj grupi naših ispitanika (ispitanici sa AIM sa komplikacijama AIM, kardiogenim šokom i plućnom kongestijom, te poremećajem srčanog ritma u vidu čestih VES i SVES) u prve dvije podgrupe: A i B dolazi do poremećaja ABR, i to svih njenih parametara u prva dva sata po prijemu bolesnika, u smislu kompenzovane acidoze miješanog tipa, ali nakon četiri do šest sati po prijemu dobili smo rezultate koji govore za dekompenzovanu acidozu miješanog tipa, sa značajnijim padom u podgrupi A koja je imala znatno veći mortalitet u odnosu na podgrupu B. Zbog velikog mortaliteta u ove dvije podgrupe, po našim podacima oko 96% u prvih 24 časa, pravo stanje i dalje praćenje ABR nije bilo moguće.

Upoređujući dobivene vrijednosti ABR podgrupe C u odnosu na podgrupu D, uočava se da su vrijednosti pH, HCO_3 i pCO_2 kod podgrupe C u okvirima normalnih vrijednosti, dok su vrijednosti pO_2 i SaO_2 snižene kod svih ispitanika, tj. nalazimo hipoksemiju, za razliku od podgrupe D, gdje nalazimo kod 92,6% ispitanika znake hiperkapnije (povišen pCO_2 , a snižen pO_2 i SaO_2 uz normalne vrijednosti pH i HCO_3) koja statistički nema evidentnu razliku na nivou pouzdanosti $p > 0,05$. Ovakav poremećaj ABR kod ove dvije podgrupe (C i D) može se objasniti dekompenzacijom lijeve komore u AIM, pri čemu dolazi do nakupljanja tečnosti u plućni intersticij, zbog povećanog kapilarnog pritiska i izlazenja albumina u intersticij, usljed promjene permeabilnosti plućnih kapilara, što uzrokuje znake plućnog zastoja — edem pluća.

Zaključak

1. Postoje razlike vrijednosti pO_2 i SaO_2 krvi između zdravih ispitanika (kontrolna grupa) i bolesnika sa AIM bez komplikacija, što ukazuje da se kod I grupe ispitanika razvija hipoksemija, koja je izraženija kod ispitanika sa AIM zadnjeg zida lijeve komore (podgrupa B).

2. Iz dobivenih rezultata vidimo da u skupini ispitanika sa AIM bez komplikacija AIM, dolazi do poremećaja plućne cirkulacije i ventilacije, koji izmiču uobičajenim kliničkim metodama pretrage, te ova skupina ispitanika sa AIM »bez komplikacija« ipak povlači za sobom latentne komplikacije.

3. Kod II grupe naših ispitanika i to podgrupe A i BB nalazimo promjenu ABR u smislu postojanja u početku kompenzovane acidoze miješanog tipa (prva dva sata), a nakon toga (4 do 6 sati) dekompenzovanu acidozu miješanog tipa te jako velikim mortalitetom u obje podgrupe oko 96%, dok u podgrupi C i D nailazimo na promjenu ABR u vidu hipoksemije u podgrupi C, te znake hiperkapnije u podgrupi D.

4. Nalazi dobiveni u ovom ispitivanju, posebno oni koji se odnose na latentne komplikacije plućne cirkulacije u AIM te nađene razlike u oksigenaciji između grupe bolesnika sa AIM prednjeg i zadnjeg zida lijeve komore bez komplikacija AIM, zahtijevaju dodatno istraživanje.

diffre
infar
tions
acute
reas

(card
egar
with
gestic
hyper

1. M

2. M

3. C

4. G

5. F

6. K

7. A

8. N

9. N

10. N

11. L

SUMMARY

DIFFERENT LOCALISATION OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AND THE DISTURBANCES OF THE ACID BASE STATE

Goronja M., Stojičić Đ., Milanović M., Janković V., Martinović
S., Ramljak A., Janković S.

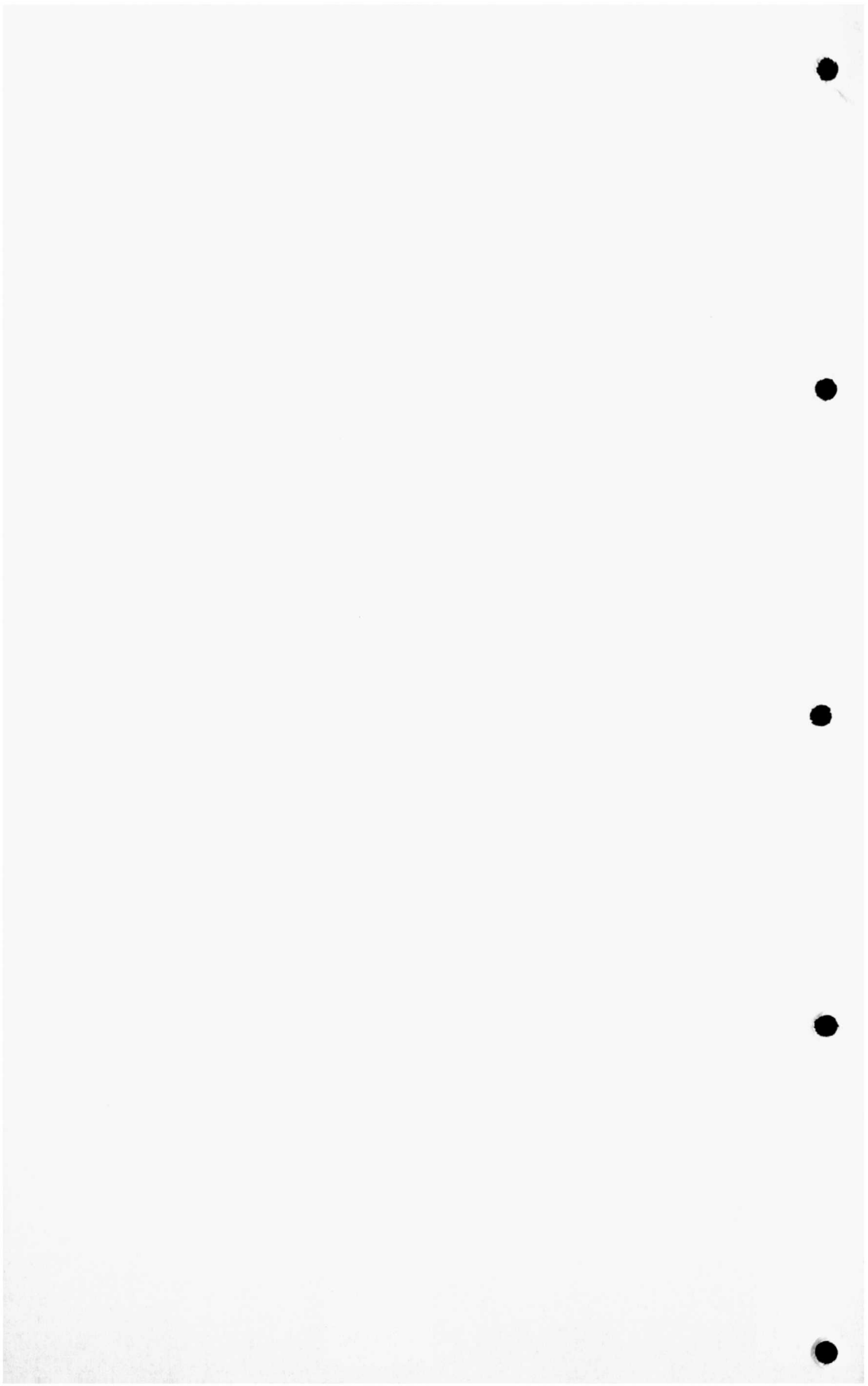
By acid-base balance testing in acute myocardial infarction we found no difference in acid-base balance regarding the localisation of acute myocardial infarction.

In a group of patients with acute myocardial infarction without complications we found no difference in pO_2 and SaO_2 concentrations in patients with acute myocardial infarction of anterior wall compared to that of posterior. The reason for that is still obscure and requires further investigation.

In a group of patients with acute myocardial infarction with complications (cardiogenic shock and pulmonary congestion) severe changes in acid-base balance regardless of localisation of acute myocardial infarction were found: in those with cardiogenic shock in all parameters, while in those with pulmonary congestion in pO_2 , SaO_2 and pCO_2 concentrations in a sense of hypoxemia and hypercapnia.

LITERATURA

1. **Mc Kenzie J.**: Acid base state in Acute Myocardial Infarction. *Lancet*, 1950., 2., 825-831.
2. **Mc Nicol M. W., Kirby B. J., Bhola K. D., Everest M. E., Price H. V., Freedman S. F.**: Pulmonary Function in Acute Myocardial Infarction. *Brit. med. J.*, 2, 1965; 1270-1273.
3. **Campbell E. J. M.**: Respiratory Failure. *Brit. Med. J.*, 1965, 1, 1451-1456.
4. **Grace W. J.**: The coronary Care Unit., Butterworths, London, 1970, 55-63.
5. **Kirby, B. J.**: Acute Myocardial Infarction. *Lingstrone Ed., Julion — Oliver, Edinburg—London*, 1981; 271-230.
6. **Kirby B. J.**: u *Meltzer — Dunnin Textbook of Coronary Care. Excerpta Medica, Amsterdam*, 1985; 491-511.
7. **Aschenbrenner R.**: Acuter Herzinfarkt und Lungenstaung. *Dtsch. med. Wsch.*, 1974; 89; 1977-1780.
8. **Nedok A.**: Simpozijum o hitnim stanjima u Internoj medicini. »GALENIKA«, Beograd, 1974; 22-28.
9. **Nedok A.**: Simpozijum o rezultatima rada koronarnih jedinica. Zbornik radova, »GALENIKA«, Beograd, 1975; 141-145.
10. **Nedok A.**: Acido-bazno stanje bolesnika sa akutnim infarktom miokarda. »GALENIKA«, Beograd, 1976; 141-145.
11. **Ljungstrom B.**: Arterial pO_2 , pH and standard bicarbonate in patients with an acute myocardial infection. *Cardiologija*, 1967, 51; 138-147.



MITOTSKA AKTIVNOST GLATKOMIŠIĆNIH TUMORA UTERUSA

Dragutin Savjak, Branko Pikula i Asaf Kadunić

Analizirane su patohistološke osobine 6 leiomioma u trudnoći i 3 leiomiosarkoma uterusa. Nivo mitotske aktivnosti, najvažniji pokazatelj malignog potencijala glatkomišićnih tumora uterusa (GTU), je mjereno veličinom mitotskog indeksa (MI). Najveći MI (40 mitoza na 10 uzastopnih polja uvećanja 400 X) je izmjereno u tkivu jednog leiomiosarkoma.

Ostala dva leiomiosarkoma imala su MI 6 i 8, a visoka mitotska aktivnost (MI = 6) je izmjerena i u tkivu jednog leiomioma u trudnoći.

Ovi rezultati ukazuju na (a) značaj nalaženja ostalih histoloških ekvivalenata malignog potencijala (nuklearni atipizam, patološke mitoze, invazivni rast) pri postavljanju dijagnoze leiomiosarkoma i (b) važnost poznavanja hormonskog miljea pri diferenciranju benignih i malignih GTU.

UVOD

Voluminozni, encefaloidni, invazivni i parcijalno nekrotični GTU, histološki hipercelularni, pleomorfni jezgari i sa brojnim, ponekad patološkim mitozama nisu dijagnostički problem: dijagnoza leiomiosarkoma se sama nameće (1, 2, 3). Nabrojani mikroskopski i makroskopski atributi nemaju istu dijagnostičku i prognostičku vrijednost. Brojne i obimne patološkokliničke studije GTU objavljene posljednjih dvadesetak godina (1, 2, 3, 7, 9) gotovo bez izuzetka ističu nivo mitotske aktivnosti kao najvažniji pojedinačni i opredjeljujući histološki pokazatelj biološkog potencijala GTU. Nalaženje 10 i više mitoza na 10 uzastopnih polja velikog uvećanja (MI = 10) neki patolozi smatraju dovoljnim za dijagnozu leiomiosarkoma, dok MI manji od 5 govori u prilog benigne prirode tumora, bez obzira na stupanj stanične atipije (9).

Problem diferencijalne dijagnostike GTU sa MI od 5 do 10, koji se svrstavaju u lezije dvojbene malignosti, odnosno u nisko maligne leiomiosarkome (1, 7), a za čije rješavanje se koriste i drugi histološki ekvivalenti malignog potencijala, kao i izvještaji (1) o metastaziranju GTU čiji je MI manji od 5, ukazuju na ograničenu vrijednost MI kao dijagnostičkog kriterijuma.

Relativizaciji dijagnostičko — prognostičke vrijednosti MI doprinose i novije studije uticaja steroidnih hormona na mitotsku aktivnost GTU. Tako Tiltman (10) u leiomiomima žena koje su primale egzogene progesterone nalazi i 8 mitozu na 10 polja velikog uvećanja. Iako se u starijoj i novijoj literaturi (5, 7) duboko ukorijenio stav da fiziološki i patološki ekscеси endogenih steroida ne utiču na nivo mitotske aktivnosti GTU, naša iskustva iz svakodnevne dijagnostičke prakse, mada ograničena, ističu mogućnost da klinički evidentan rast leiomioma u trudnoći nije samo posljedica stromalnog edema i hipertrofije, nego i hiperplazije (dijeljenja) glatkomišićnih stanica.

Materijal i metode

Tokom 1989. godine na Zavodu za patologiju KBC Banjaluka dijagnosticirana su 3 uterina leiomiosarkoma (jedan u postmenopauzi), sva tri na dijelovima tumorskog tkiva. U istom vremenskom periodu su u 5 hirurški odstranjenih uterusa dijagnosticirani korporalni leiomiomi uz intrauterini graviditet. Primljen je i jedan subserozni leiomiom, enukleiran prilikom zbrinjavanja tubarnog graviditeta.

Patohistološka dijagnoza je zasnovana na pregledu 2 — 10 tkivnih isječaka srednje površine 1,5 cm², od kojih su najčešće pravljene semiserijski rezovi i bojene rutinskom HE metodom. Mitotski indeks je određivan u mitotski najaktivnijim dijelovima tkiva i izražavan kao srednja vrijednost broja stanica u mitozu na 4 seta po 10 uzastopnih polja uvećanja 400 X (2).

Rezultati

Dostupni klinički i bitni patoanatomski podaci o bolesnicama i osobinama tkiva 3 leiomiosarkoma su prikazani na Tabeli 1.

Samo u tkivu jednog tumora (Slika 1) MI je premašio vrijednost 10 (broj 2 : MI = 40). Prisustvo patoloških formi mitozu (Slika 2), nuklearnog atipizma i znakova invazije miometrijuma uslovalo je da ostala dva, mitotski »granična« tumora (MI = 6 i 8) budu dijagnosticirani kao leiomiosarkomi.

Posebno treba naglasiti da su svi navedeni morfološki ekvivalenti malignog potencijala, osobito mitoze, imali fokalni karakter. Ovo posebno važi za tumor broj 3, gdje je u pojedinim tkivnim isječcima površine oko 1,5 cm² nalazena najviše jedna ili dvije mitoze na 10 polja uvećanja 400 X, dok je maksimalan broj mitozu na 10 polja uvećanja 400 X bio 12.

Tabela 1.

Klinički i patoanatomski podaci o naša 3 slučaja leiomiosarkoma uterusa

broj	dob bolesnice (godine)	klinička dijagnoza	vrsta materijala (patološk. toze)	mitotski indeks (patološk. mitoze)	nukle. atipiz.	hiper. celular.	invaz.
1.	68	tumor uteri	dijelovi tumora	8 (+)	+	+	—
2.	44	metrorrhagia	dijelovi tumora	40 (+)	+	+	—
3.	50	uterus myomatosis	dijelovi tumora	6 (+)	+	+	—

Patohistološka analiza i određivanje MI obavljena je samo na tkivu 4 leiomioma trudnoće, jer su ostala dva tumora zbog izraženih degenerativnih i nekrotičko - hemoragičnih promjena bila nepogodna za precizniju analizu.

Očuvana područja svih leiomioma pokazivala su isprepletene snopove zdepastih, uniformnih vretenastih glatkomišićnih stanica obilne eozinofilne citoplazme i krupnih, vezikuliranih jezgara. U mitotski najaktivnijem području tkiva jednog tumora našli smo 10 mitozu na 10 uzastopnih polja uvećanja 400 X, ali je prosječan broj mitozu na 4 seta po 10 polja (MI) bio 6. U ostala 3 leiomioma trudnoće izmjereni su MI 3,1 i 0 (u tkivu subseroznog mioma promjera 1 cm. nismo uočili mitoze niti na serijskim rezovima).

Mitotske figure su se osobito jasno zapažale u osnovi obilne svijetle citoplazme i vezikularnih jezgri okolnih stanica (Slika 3).

Diskusija

Naša analiza patohistoloških karakteristika leiomioma u trudnoći i leiomiosarkoma uterusa, iako učinjena na malim uzorcima, potvrđuje nalaze i mišljenje onih autora (1, 7) koji ukazuju na opasnost dogmatskog korištenja vrijednosti MI u diferencijalnoj dijagnozi GTU. Noviji radovi (2,7) pokazuju da su tvrdnje Taylor-a i Norris-a (9) »Neoplazme sa manje od 10 mitozu na 10 polja velikog uvećanja u najaktivnijim područjima su benigne, bez obzira na stupanj celularnog atipizma« i »Neoplazme sa 10 ili više mitotskih figura na 10 polja velikog uvećanja su maligne« samo odrazi stalne težnje patologa za visoko specifičnim, po mogućnosti kvantitativnim morfološkim markerom malignosti. MI je semikvantitativno morfološko obilježje: obično se određuje na manjem dijelu ukupnog tumorskog tkiva, mitoze se broje u područjima koja su subjektivno procijenjena kao mitotski najaktivnija, red veličine MI je srednja vrijednost broja mitozu na malom broju vidnih polja (4 x 10 polja uvećanja 400 X). Zbog toga ne iznenađuju izvještaji o niskoj reproducibilnosti MI (4, 6, 8). Nadalje, neki autori (7) određuju mitotsku aktivnost »maksimalnim brojem mitozu na 10 polja velikog uvećanja«, tako da zaključci follow-up studija odnosa mitotske aktivnosti i malignog potencijala nisu međusobno komparabilni.

GTU sa MI između 5 i 10 su u praksi najveći dijagnostički problem. U našem materijalu MI 6 je nađen u dva GTU. Jedan od tumora, nađen u gravidnom uterusu dijagnosticirali smo kao leiomiom, jer u tkivu nisu opaženi drugi histološki atributi eventualnog malignog potencijala, a nismo mogli zanemariti ni mogućnost uticaja sterioda na znatni porast mitotske aktivnosti iznad »dozvoljene« granice. U drugom tumoru identičnog MI našli smo na serijskim rezovima dvije patološke mitoze i dijelom nejasne granice prema okolnom miometriju, te je postavljena dijagnoza leiomiosarkoma niske malignosti. U oba slučaja se radilo o dijelovima tumorskog tkiva —veći dio tumorske mase nije poslan na patohistološku analizu. Zbog prethodno rečenog moglo bi se zaključiti da je osnovni argument u prilog tačnosti ovih dijagnoza činjenica da nismo, a vjerovatno i nećemo biti, upoznati sa daljnjom sudbinom bolesnica.

Bez obzira na mogućnost follow — up verifikacije smatramo da dijagnozu GTU granične mitotske aktivnosti (MI od 5 do 10) ne treba ni postavljati, jer objektivnan odgovor o eventualnom malignom potencijalu, ili benignosti, može dati jedino praćenje kliničkog toka bolesti.

SUMMARY

MITOTIC ACTIVITY OF THE SMOOTH MUSCLE TUMORS OF UTERUS

Savjak Dragutin, Pikula Branko, Kadunić Asaf

The pathohistological features, of 6 leiomyomas during pregnancy and 3 leiomyosarcomas of uterus are analysed. The level of mitotic activity, as the most important sign of the malignancy of smooth muscle tumors (SMT) of uterus, was measured using the value of the mitotic index (MI).

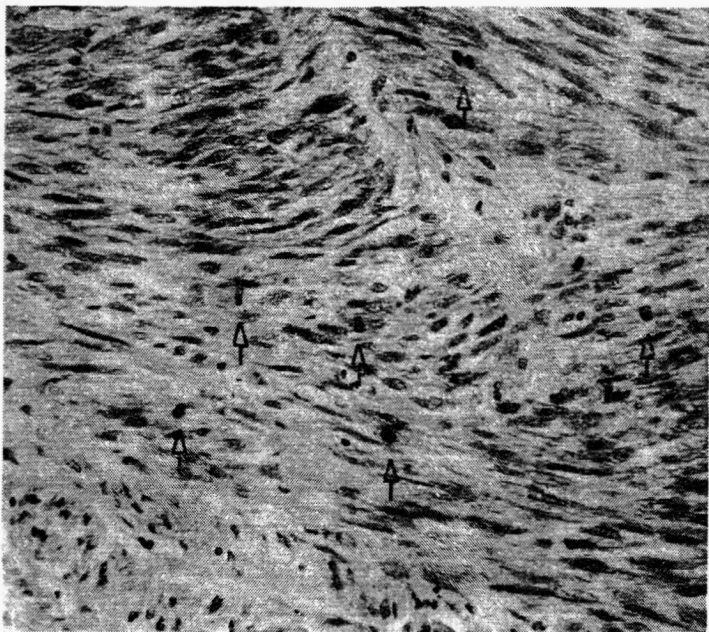
The greatest MI (40 mitoses on the 10 subsequent fields magnification 400 X) was measured in the tissue of one leiomyosarcoma. Other two leiomyosarcoma had MI 6 and 8, and the high mitotic activity (MI = 6) was measured also in the tissue of one leiomyoma during the pregnancy.

These results suggest the significance of finding the other histological equivalents of malignancy (nuclear abnormality, pathological mitoses, invasive growth) for setting the diagnosis of leiomyosarcoma, as well as the importance of knowing the hormone milieu during the differentiation between the benign and malignant SMT of uterus.

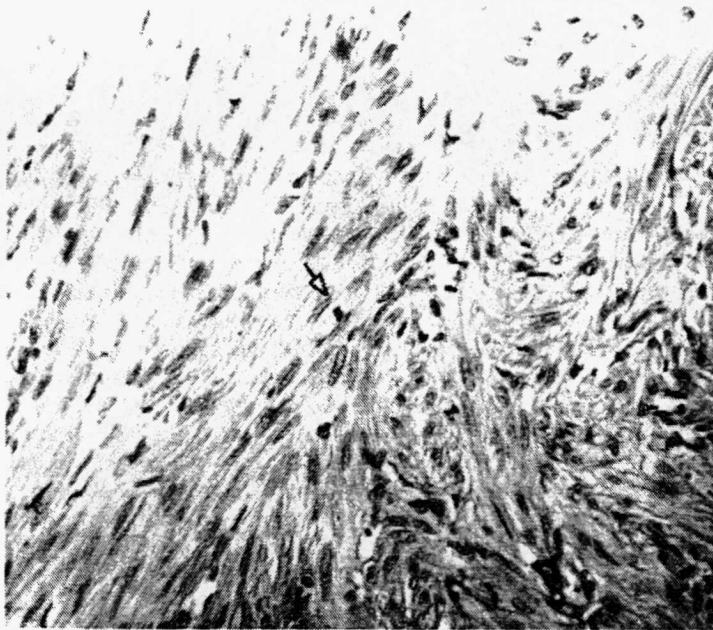
LITERATURA

1. Burns, B., Curry, R. H., Bell, M. F. A.: Morphologic features of prognostic significance in uterine smooth muscle tumors: A review of eighty — four cases. *Am. J. Obstet Gynecol.* 135, 109-114, 1979
2. Evans, H. L., Chawla, S. P., Simpson, C., Finn, K. P.: Smooth muscle neoplasms of the uterus other than ordinary leiomyoma. *Cancer* 62, 2239-2247, 1988.
3. Hart, W. R., Billman, J. K.: A reassessment of uterine neoplasms originally diagnosed as leiomyosarcomas. *Cancer* 41, 1902-1910, 1978
4. Kempson, R. L., Mitosis counting — *Hum. Pathol.*, 7, 482-483, 1976
5. Lamb, E. J., Greene R. R.: A microscopic study of the growth of leiomyomas of the uterus during pregnancy. *Surg. Gynecol. Obstet* 108, 575-581, 1959
6. Norris, H. J.: Mitosis counting — III. *Hum. Pathol.*, 7, 483-484, 1976
7. Perrone, T., Dehner, L. P.: Prognostically favorable «mitotically active» smooth — muscle tumors of the uterus. *Am. J., Surg. Pathol.*, 7, 481-482, 1976
8. Scully, R. F.: Mitosis counting — I. *Hum. Pathol.*, 7, 481-482, 1976
9. Taylor, H. B., Norris, H. J., Mesenchymals tumors of the uterus. *Arch. Pathol.* 82, 40-44, 1966
10. Tiltman, A. J.: The effect of progesterone on the mitotic activity of uterine myomas. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 4, 89-96, 1985

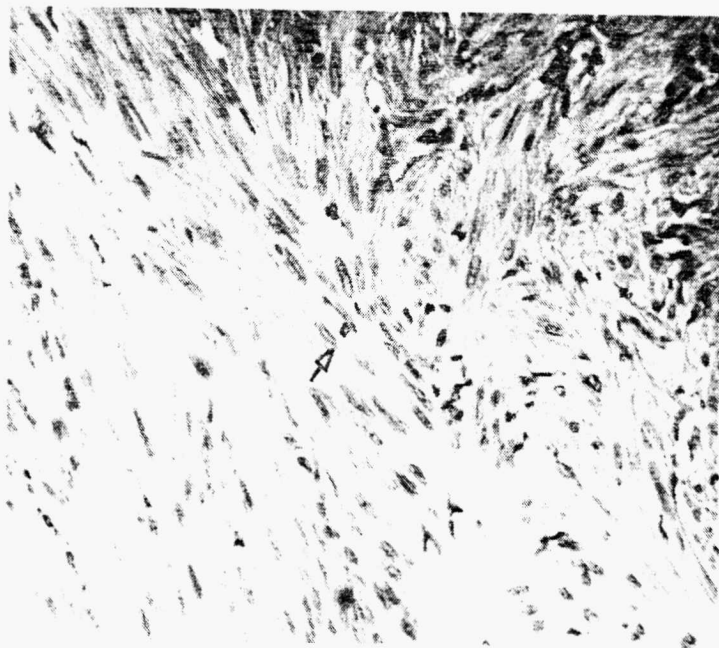
Slika 1. Šest stanica u mitozu (strelice) na jednom polju uvećanja
400 X tkiva leiomyosarkoma (HE, 400X)



Slika 2. Patološka mitozu (strelica) u centru slike ima oblik
slova Y (HE, 400 X)



Slika 3. Krupne stanice celularnog leiomioma u trudnoći.
Dioba u metafazi označena strelicom (HE, 400X)



ljekari
peda i
sa dij

stupio
avilu
diskal
uz
lumbc
vrijer
našeg
i oper

Nedim

SAVREMENI PRINCIPI U OPERATIVNOM LIJEČENJU LUMBOSAKRALNOG RADIKULARNOG SINDROMA

Nedim Hadžikarić, Zlatko Borčić, Zvonimir Kastelic,
Esad Kadenić, Milijan Kalušević

Autori analiziraju uzroke, način liječenja i operativni nalaz kod 193 bolesnika, operiranih na neurohirurškom odjelu Hirurške klinike u Banjaluci zbog lumbosakralnog radikularnog sindroma.

Diskoradikularni konflikt, kao jedan od najčešćih uzročnika pomenutog sindroma, još uvijek ostavlja izvjesne dileme i dozvoljava različita tumačenja terapijske i posebno operativno-tehničke prirode. Pravi uzrok ovih dilema je pridruženi uticaj drugih etioloških faktora u nastanku ovog sindroma kao što su spondilozna, stenoza kičmenog kanala hipotrofija žutih ligamenata i slično. Osim toga, u diskusiji je istaknuto da pažljivo izvedena i evaluirana lumbosakralna radikulografija, CT lumbosakralne kičme i EMG donjih ekstremiteta uz brižljivu procjenu kliničke slike i subjektivnih tegoba bolesnika presudno utiču na ispravnost suda o uzrocima lumboishialgije a time i na planiranje i izvođenje adekvatnog operativnog liječenja.

Uvod

Lumbosakralni radikularni sindrom je problem sa kojim se sreću ljekari raznih specijalnosti od ljekara opšte prakse do neurohirurga, ortopeda i fizijatra. U novije vrijeme je ovaj sindrom ponovo aktueliziran kako sa dijagnostičkog tako i sa terapijskog, a posebno sa hirurškog aspekta.

Poslije uvođenja kontrastne mijelografije (Mixed i Barr 1943) nastupio je period u kojemu se patoanatomski supstrat ovog oboljenja u pravilu svodi na protruziju intervertebralnih diskova, tačnije na korijensko — diskalni konflikt. Na taj način su, sve do novijeg doba, zanemarivani drugi uzročnici ovog sindroma. Danas je jasno da patološkoanatomski supstrat lumbosakralnog radikularnog sindroma nije uvijek isti, pa su u posljednje vrijeme brojna istraživanja posvećena ovom problemu (1, 2, 3, 4, 5). Cilj našeg rada je da, na našem materijalu, proučimo etiološke, dijagnostičke i operativno tehničke strane ovog oboljenja.

Nedim Hadžikarić, Neurohirurški odjel Hirurške klinike, KBC 7800 Banja Luka

Materijal i metode

Ispitivanje je provedeno na kliničkom materijalu neurohirurškog odjela Hirurške klinike u Banjaluci. Obuhvaćeni su bolesnici koji su u periodu od 1. 1. 1985. do 31. 12. 1987. godine operirani zbog lumbosakralnih radikularnih tegoba, najčešće pod dijagnozom hernije intervertebralnog diska. Analizirani su osnovni podaci, klinička slika, dijagnostički postupci i njihovi rezultati, način operativnog liječenja i operativni nalaz kod ovih bolesnika.

Rezultati

U našoj ispitivanoj grupi bilo je više muškaraca nego žena, a u dobnoj grupi od 31 do 50 godina više od 80% operiranih bolesnika (vidi tabelu 1).

Tabela 1. Starost i spol bolesnika

Starost (godina)	muški	ženski	ukupno	postotak
21 — 30	9	6	15	7,7%
31 — 40	47	36	83	43,0%
41 — 50	43	31	74	38,3%
51 — 60	15	6	21	10,8%
60	0	0	0	0
UKUPNO:	114 (59%)	79 (41%)	193	100%

Na tabeli 2. je iznesena dužina trajanja simptoma. Očit je relativno mali procenat (12%) bolesnika koji su operirani zbog tegoba čije trajanje nije prešlo 3 mjeseca a velika većina bolesnika je imala tegobe duže od 1 godine dana. Preko pet godina imalo je tegobe čak 19,7% bolesnika.

Tabela 2. Dužina trajanja simptoma

do 3 mj	3 mj — 12 mj	1 — 3 god.	3 — 5 god.	preko 5 god.	ukupno
23	31	61	40	38	193
12%	16%	31,6%	20,7%	19,7%	100

Najčešći simptomi kod naših bolesnika bili su radikularna bol (u 177 ili 92% bolesnika), zatim ispadi senzibiliteta i ispadi u tetivnim refleksima (85% i 81%) a 46% naših ispitanika imali su motorne ispade većeg ili manjeg stepena. Vidi tabelu 3.

Tabela 3. Osnovni klinički znaci

pareze, paralize	ispadi senzibiliteta	ispadi refleksa	radikularna bol	kauda sindrom
89	164	157	177	9
46%	85%	81%	92%	4,5%

Najčešća neuroradiološka pretraga kod naših bolesnika je lumbosakralna radikulografija. Ona je urađena kod svih naših pacijenata i pokazala pozitivan nalaz u 190 slučajeva ili 98% od svih operiranih. CT lumbosakralnog područja kičmenog stuba rađen je kod 20% naših bolesnika i u 80% slučajeva je dao pozitivan nalaz. EMG koji je rađen kod 19 bolesnika (9,8%) bio je u svim ispitivanim slučajevima kod naših operiranih bolesnika pozitivan (Tabela 4).

Tabela 4. Neuroradiološki i neurofiziološki nalaz

pretraga	broj ispitanih	poz. nalaz	neg. nalaz
L—S radikulografija	193 (100%)	190 (98%)	3 (2%)
CT	40 (20,7%)	32 (80%)	8 (20%)
EMG	19 (9,8%)	19 (100%)	0

Na tabeli 5. su prikazani vrste operacija i operativni nalazi. »Čisti« diskoradikularni konflikt, to jest »samo« herniju, protruziju ili ekstruziju intervertebralnog diskusa našli smo kod 42 (21,8%) bolesnika. Upadljiva je dosta velika grupa oboljenja sa spondilotičkim promjenama pridruženih herniji iv diskusa (96 ili 49,7%). Ovu grupu slijedi takođe značajna grupa bolesnika sa hernijom i stenozom intervertebralnog kanala (37 ili 19%). Hipertrofija žutih ligamenata pridružena herniji iv diskusa nađena je u 5 bolesnika (2,5%), a kao samostalan uzrok bolesti u 3 bolesnika (1,5%). Stenozi i spondilozu lumbalnog kanala bez pridružene diskus hernije našli smo kod 10 naših ispitanika (5%). Na tabeli 5. grubo su naznačene i osnovne vrste operacija koje su provođene kod pojedinih etiološki različitih grupacija naših bolesnika sa lumbosakralnim radikularnim sindromom.

Ista tabela sadrži i ispitivanje rezultata liječenja neposredno poslije operacije i rehabilitacije. Ovi rezultati su procjenjivani po grupama u zavisnosti od uzroka oboljenja i tipa operacije. Zadovoljavajući rezultati u preko 80% slučajeva nađeni su kod svih grupa izuzev grupe bolesnika sa stenozom i spondilozom kao osnovnim uzrokom oboljenja. U ovoj grupi bolesnika koja je operirana laminektomijom sa foraminotomijom imali smo 50% bolesnika sa zadovoljavajućim rezultatom operacije (vidi tabelu 5).

Tabela 5.

VRSTA OPERACIJE	OPERATIVNI NALAZ	Broj (%)	Z	N
»čisti« diskoradikularni konflikt (protruzija, hernija, ekstruzija)	herniektomija uz minimalnu leziju flavuma i arkusa	42 (21,8%)	37	5
			88%	12%
diskus hernija sa spondilozom	herniektomija + interlaminektomija i foraminotomija	96 (49,7%)	79	17
			82%	18%

diskus hernija sa stenozom kanala	herniektomija sa laminektomijom i ev foraminotomijom	37 (19%)	35	2
diskus hernija sa hipertrofijom žutih ligamenata	herniektomija sa interlaminektomijom i ev. foraminotomijom	5 (2,5%)	5	0
stenoza i spondiloza			100%	
bez diskus hernije samo hipertrofija žutih ligamenata	laminektomija sa foraminotomijom	10 (5%)	5	5
	flavektomija sa interlaminektomijom	3 (1,5%)	3	0
			100%	

Z — zadovoljavajući postoperativni rezultat

N — nezadovoljavajući postoperativni rezultat

Diskusija

Razvoj i težina kliničke slike lumbosakralnog radikularnog sindroma ovisi o visini i broju zahvaćenih segmenata, visini i broju zahvaćenih korjenova, stepenu njihove kompresije ali i uzroku nastanka radikularnog konflikta. Najčešći uzrok radikularnog bola lumbosakralne regije koji se liječi hirurški nesumnjivo su protruzija i hernija intervertebralnog diskusa i sve njene varijacije ma kako se one nazivale obzirom na veličinu, lokalizaciju u odnosu na spinalni kanal, duralnu vreću i nervne korjenove.

Danas se svi autori slažu da u nastanku lumbosakralnog radikularnog sindroma, osim oboljelog (degeneriranog) intervertebralnog diskusa, veoma značajnu a povremeno i dominantnu ulogu mogu imati lumbalno locirane proliferativne spondilotične promjene, prirodna ili stečena stenoza kičmenog kanala lumbosakralnog dijela kičmenog stuba, hipertrofirana ligamenta flava, patološki postavljeni interforaminalni ligamenti, kongenitalne ili stečene deformacije malih arikulacija kičmenog stuba, deformiteti nastali prelomom pršljenova ovog područja, neke anatomske varijacije kao što su takozvani »preobilni korjenovi« i slično (7, 6, 2, 3, 8). Iz ove grupe uzroka kao poseban entitet, izdvajamo tumore, vaskularne malformacije i upalne procese pomenute regije kao uzroke koje neki (3) pridružuju gornjoj grupi etioloških faktora nastanka lumbosakralnog radikularnog sindroma. Smatramo da ove uzroke, zbog specifičnosti njihovog liječenja i operativnog postupka, treba uvijek posebno analizirati. Upoređujući podatke dobijene u našoj grupi ispitanika sa rezultatima istraživanja drugih autora što se tiče dobi i pola ispitanika oni se u biti ne razlikuju međusobno (3, 7, 9). Svi autori (9, 10) navode da prevladavaju muškarci a naš rezultat je odgovarajući nalazima drugih analiza iz naše sredine (3, 1). Većina istraživača navodi da je najviše bolesnika u životnoj dobi od 31 do 50 godina što smo i mi našli u našoj grupi ispitanika. U našoj grupi (82,5% od svih operiranih) najčešće obolijevaju ljudi u najboljoj radnoj dobi. Ovaj podatak dobija na značaju kada se analizira tabela 2. koja jasno pokazuje da je 72% bolesnika bolovalo duže od 1 godine dana, a čak 40% duže od tri godine prije operativnog liječenja. Svega 12% bolesnika je simptome oboljenja imalo tri mjeseca ili kraće vrijeme, prije operacije.

Duga
a posebna
dina, je l
specifikur
posebno t
predjelu
dnosi za
zikalnim
odgovaraj
rativnog
karima k
era koje
dnevno s
no liječe,
senzibilit
interdisci
opšte pra

Čin
indikacije
na podje
aktelna, s
mije nav
bolničko
se navod
grafija),
svih dru
malim z
3, 12).

Na
ukazuju
biliteta i
motornih
kasnog d
tupaju n
zibiliteta

Os
češće slu
operativ
Tabeli 4
u 98%
nose slič
snika i
bi razli
tim ne
nim slu
tva i dru
žebitne
mogućno
kičmeno
nas daje

5 2
6%

0
100%

5
50%

0
100%

Dugotrajnost anamneze o lumbosakralnim tegobama preoperativno, a posebno tako visok procenat bolesnika koji su tegobe imali tri i više godina, je karakteristika koju veoma rijetko navode strani autori i koja je specifikum naše sredine. Različiti faktori utiču na ovu pojavu. Među njima posebno treba istaknuti specifičan odnos bolesnika prema bolu u lumbalnom predjelu i prema ishialgičnoj boli koje većina naših pacijenata uporno podnosi zadovoljavajući se simptomatskim medikamentoznim mjerama i fizikalnim procedurama. Još uvijek je veoma izražen primitivni strah od odgovarajućih dijagnostičkih procedura (radikulografija) a posebno od operativnog liječenja. Svemu nesumnjivo doprinosi i slaba saradnja među ljekarima kao i nedovoljno poznavanje savremenih medicinskih stavova i mjera koje se poduzimaju u svrhu rješavanja ovog problema. Gotovo svakodnevno smo svjedoci da se bolesnici iz raznih razloga, uporno konzervativno liječe, iako imaju već izražene neurološke ispade kao što su sniženje senzibiliteta, ispade motorike i slično. Sve ovo ukazuje na potrebu bolje interdisciplinarne saradnje ljekara raznih specijalnosti počev od ljekara opšte prakse pa preko fizijatarata, ortopeda, neurologa sve do neurohirurga.

Činjenica je da se u novije vrijeme sve šire i sve lakše postavljaju indikacije za operativno liječenje lumbosakralnog bolnog sindroma. Klasična podjela na apsolutne i relativne indikacije za operaciju, iako je i dalje aktuelna, sve se više zanemaruje. Autori koji provode transkutane herniektomije navode kao indikaciju za operaciju čak i petnaestodnevno neuspješno bolničko liječenje radikularnog bolnog sindroma (6, 7, 11). Kao opravdanje se navode relativno laka dijagnostička procedura (CT, NMR, L-S radikulografija), mali operativni rizik, mogućnost ranog otklanjanja bola a time i svih drugih poznatih propratnih promjena u paravertebralnoj muskulaturi, malim zglobovima kičmenog stuba, statici kičmenog stuba i tako dalje (6, 3, 12).

Naši podaci o osnovnim kliničkim znacima (prikazani na Tabeli 3) ukazuju na klasično opisan veliki procenat učestvovanja bola, ispada senzibiliteta i ispada u refleksima. Značajno je da smo našli i visok procenat motornih ispada kod naših bolesnika (46%) što je nesumnjivo posljedica kasnog dolaska bolesnika na našu kliniku. Poznato je da motorni ispadi nastupaju najčešće više sedmica ili mjeseci poslije javljanja bola ili ispada senzibiliteta.

Osim detaljne anamneze i kliničkog nalaza u dijagnostici smo se najčešće služili lumbosakralnom radikulografijom — ona je bila obavezan preoperativni pregled na našoj klinici. Nesumnjivo je da i analiza prikazana na Tabeli 4. u potpunosti opravdava ovakav naš pristup jer pokazuje da smo u 98% slučajeva imali ovom pretragom pozitivan nalaz. I drugi autori iznose slične podatke (3, 13, 5). Slijedi EMG koji je rađen kod cca 10% bolesnika i u svim slučajevima je bio pozitivan. Određene tehničke teškoće su bile razlogom relativno male upotrebe ove dijagnostičke metode. To međutim ne umanjuje važnost ove pretrage. Sam podatak da smo u svim ispitivanim slučajevima imali pozitivan nalaz EMG-a još jednom potvrđuje iskustva i drugih autora koji navode da ova metoda »objektivno ukazuje na možebitne motoričke ispade kao i stupanj njihove izraženosti« (7, 3, 13), uz mogućnost dinamičkog praćenja pogoršanja ili poboljšanja ovih ispada. CT kičmenog stuba je metoda koja ne samo da mnogo obećava, nego već i da nas daje izvanredne rezultate u dijagnostici uzroka lumbosakralnog radiku-

larnog sindroma. U našoj sredini je ova metoda još uvijek u drugom planu u odnosu na radikulografiju, ponajprije zbog relativne ograničenosti raspodjele i broja ovih aparata, visoke cijene pregleda, neiskustva i rentgenologa i operatora sa njenom upotrebom i tako dalje. I mi smo je koristili relativno rijetko (u oko 20% slučajeva). 80% pozitivnih rezultata, a posebno mogućnost objektivne procjene širine kanala, vizualizacije, i mjerenja pojedinih elemenata kao što je na primjer mogućnost direktnog uvida u debljinu žutih ligamenata, prikaz spondilofita i sl., čine CT kičmenog stuba posebno vrijednom dijagnostičkom procedurom. Njen kvalitet i mogućnost se značajno šire kada se kombinira sa mijelografijom (3, 12). Sa psihološke strane, kao metoda kod koje se »ne punktira kičma« — što je, kako smo napomenuli, veliko opterećenje u našoj sredini, ova metoda će omogućiti raniju dijagnostiku pa vjerovatno i operativno liječenje nego što je to do sada bilo (vidi Tabelu 2.).

Prikaz učestalosti različitih etioloških faktora koji su u našoj grupi ispitanika uzrokovali lumbosakralni radikularni sindrom dat je na Tabeli 5. Na istoj tabeli smo prikazali i tip i vrstu operacija koje su pažljivo prilagođavane ukupnom rezultatu ispitivanja svakog pojedinog bolesnika. Opseg operacija kretao se od najpoštednijih flavotomija sa identifikacijom hernije, njenim odstranjenjem i suturom ligamenata poslije toga, čime smo kompletirali rekonstrukciju svih anatomskih slojeva operativne rane, do opsežnih laminektomija sa foraminotomijama, koje smo primjenjivali u slučajevima stenoze kičmenog kanala i intervertebralnih otvora. I drugi autori u novije vrijeme ukazuju da je ovo jedini ispravan stav koji omogućava da se postigne dekompresija nervnih elemenata kao osnovni cilj svake ovakve operacije (13, 3, 2, 1). Nije rijetkost u literaturi posvećenoj ovom problemu (10, 14) da autori posebno naglašavaju visok postotak recidiva tegoba kod bolesnika kod kojih je izvršen nedovoljno dekompresivan, odnosno »poštedan«, zahvat. Mi smatramo da današnje mogućnosti dijagnostike, uz seriozan pristup svakom pojedinom bolesniku, moraju recidive tegoba uzrokovane nedovoljnom dekompresijom svesti na sporadične slučajeve. Takođe slijedi da bi i slučajevi u kojima je preobilnim skidanjem koštanih, zglobnih i ligamentarnih elemenata kičmenog stuba, u cilju dekompresije, nepotrebno poremećen biomehanički sistem, gore navedenim pristupom, morali biti svedeni na najmanju moguću mjeru.

Odnose koje smo registrovali u našoj grupi ispitanika, posebno gotovo u 50% bolesnika kod kojih je diskus herniji pridružena i spondiloza kao dodatni kompresivni faktor, objašnjavamo starošću naših bolesnika, dugotrajnošću simptoma i ubrzanijim razvojem degenerativnih promjena kičmenog stuba zbog bolne imobilizacije, povišenog tonusa mišića, nepravilnog opterećenja i tako dalje. Takođe je značajan procenat drugih uzroka, samostalnih ili u kombinacijama, kao što su hipertrofija žutih ligamenata, stenoza kanala i drugi. Ove podatke bilo bi dobro uporediti sa sličnim analizama i drugim serijama što u okviru ovoga rada nije bilo moguće naći u nama dostupnoj literaturi.

Na kraju smo smatrali da ovaj rad ne bi bio zaokružen bez najosnovnijih analiza rezultata operativnog liječenja u našoj grupi ispitanika. U tu svrhu su analizirani postoperativni i neposredni postrehabilitacioni rezultati i prikazani na Tabeli 5. Ovako prikazani, rezultati operacija u našoj grupi ispitanika procentualno su bolji nego što to navode neki drugi

značajni autori (10, 14, 1). I pored toga što u našoj analizi rezultati operacija nisu »izgradirani«, što nema podataka o kasnijim rezultatima itd., ipak cijeneći sveukupnost literaturnih podataka i našeg ispitivanja mišljenja smo da ovaj rad može ponuditi sljedeće zaključke:

— savremeni pristup dijagnostici i operativnom liječenju lumbosakralnog radikularnog sindroma značajno sužava opseg dilema indikacione i operativne-tehničke prirode.

— moderna dijagnostička sredstva, među kojima posebno treba istaći lumbosakralnu radikulografiju, CT lumbosakralnog dijela kičmenog stuba i elektromiografiju, uz brižljivu procjenu kliničke slike, moraju u preoperativnom periodu omogućiti hirurgu da donese ispravan sud o pravom uzroku kompresije ili iritacije nervnih elemenata lumbosakralnog područja i da planira adekvatno operativno liječenje.

— u izboru najadekvatnijeg operativnog zahvata hirurg ne smije dovoditi u pitanje kompletnost dekompresije nervnih elemenata zbog želje da operativni zahvat učini što »poštednijim«.

— neophodno je potrebno podići na viši nivo interdisciplinarnu saradnju ljekara raznih specijalnosti koji učestvuju u dijagnostici i liječenju bolesnika sa lumbosakralnim radikularnim sindromom.

SUMMARY

CURRENT PRINCIPLES IN THE OPERATIVE TREATMENT OF LUMBOSACRAL RADIKULAR SYNDROME

Nedim Hadžikarić, Zlatko Borčić, Zvonimir Kastelic, Esad Kadenić,
Milijan Kalušević

The authors analysed causes, mode of treatment, and intraoperative findings in 193 patients treated surgically for lumbosacral radicular syndrome.

Discoradicular conflict, as one for the most frequent causes of the mentioned syndrome, remains still controversial, which permits different approaches and explanations in therapeutical, and especially in operative-technical sense.

One of the foremost set of causes for this dilemma is the influence of other associated ethiological factors like spondilosis, stenosis of the spinal channel, hypertrophy of yellow ligaments, etc. It is especially emphasised in the discussion that carefully performed and evaluated lumbosacral radiculography, CAT scan of lumbosacral spine, and electromyography of lower extremities, together with meticulous analysis of the patients subjective feelings, and the whole clinical picture, have the crucial influence on the accurate judgement upon the causes of lumbosacralgia and, therefore, also on the planing and carrying out of an adequate operative treatment.

LITERATURA

1. Simić P., Živković R., Deura Ž., Šljivar S.: Hirurško liječenje lumboišijalgija Prvi simpozijum o degenerativnim oboljenjima kičme. Zbornik radova, 478-481, Beograd, 1981
2. Epstein J. A., Epstein B. S., and Levine L.: Nerve root compression associated with narrowing of the lumbar spinal canal. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 25:165-176, 1962
3. Iveković V.: Hernija intervertebralnog diska u slabinskoj regiji i problem suženja kanala kralježnice. Disertacija, Zagreb, 1981
4. Kastelic Z.: Vrijednost funkcionalne mijelogramografije u bolesnika s hernijom intervertebralnog diska, Magistarski rad, Zagreb, 1987
5. Hadžikarić N., Borčić Z., Kastelic Z., Kadenić E.: Naša iskustva u liječenju lumbosakralnog radikularnog sindroma. Sastanak sekcije traumatologa i ortopeda BiH, Banjaluka, Maj, 1987
6. Maroon J. C., Onik G.: Percutaneous automated discectomy, a new method for lumbar disc removal. *J. Neurosurg.* 66:143-146, 1987
7. Love J. G.: The disc factor in low — back pain with or without sciatica. *J. Bone. Jt. Surg.* 29:483-447, 1947
8. Ehni G.: Effect of certain degenerative diseases of the spine, especially spondylosis and disc protrusion on the neural contents, particularly in the lumbar region. *Mayo Clinic Proc.* vol. 50, 372-338, June 1975
9. Nirsch G. and Nachemson A.: The Reability of lumbar disc surger *Clin. Ortopedic.* 29:189, 1963
10. Gurdijian E. S., Ostrowski A. Z. and Badry W. G.: Results of operative treatment of protruded and ruptured lumbar disc, based on 1176 operative cases with 82 percent follow up of 3-13 yease. *J. Neurosurg.* 18:783:791, 1961
11. Paine K. W. E., and Haung P. W. H.: Lumbar disc syndroma. *J. Neurosurg* 37, Vol. 75-82, July 1972

12. **Williams A. L., Baughton V. M., and Syversten A.:** Computed tomography in the diagnosis of herniated nucleus pulposus. *Radiology* 135:95-99, April 1980
13. **Stančić — Rokotov F.:** Suvremena načela dijagnostike i liječenja hernije intervertebralnog diska lumbalnog područja. VII postdiplomski tečaj iz kirurgije, Zbornik radova, str. 111-120, Dubrovnik 1971
14. **Schlarb N., and Wenker N.:** Reoperations performed on patients suffering from an intervertebral disc prolapse in the lumbar region. *Advances in Neurosurg.* Springer — Verlag, Berlin — Heidelberg — New York, 32-35, 1977

findin-

e me-
pproa-
sense.
ice of
hann-
e dis
CA
gether
e cli-
n the
out

lgija
478-

ated
iatr.

su-

her-

nju
or-

nod

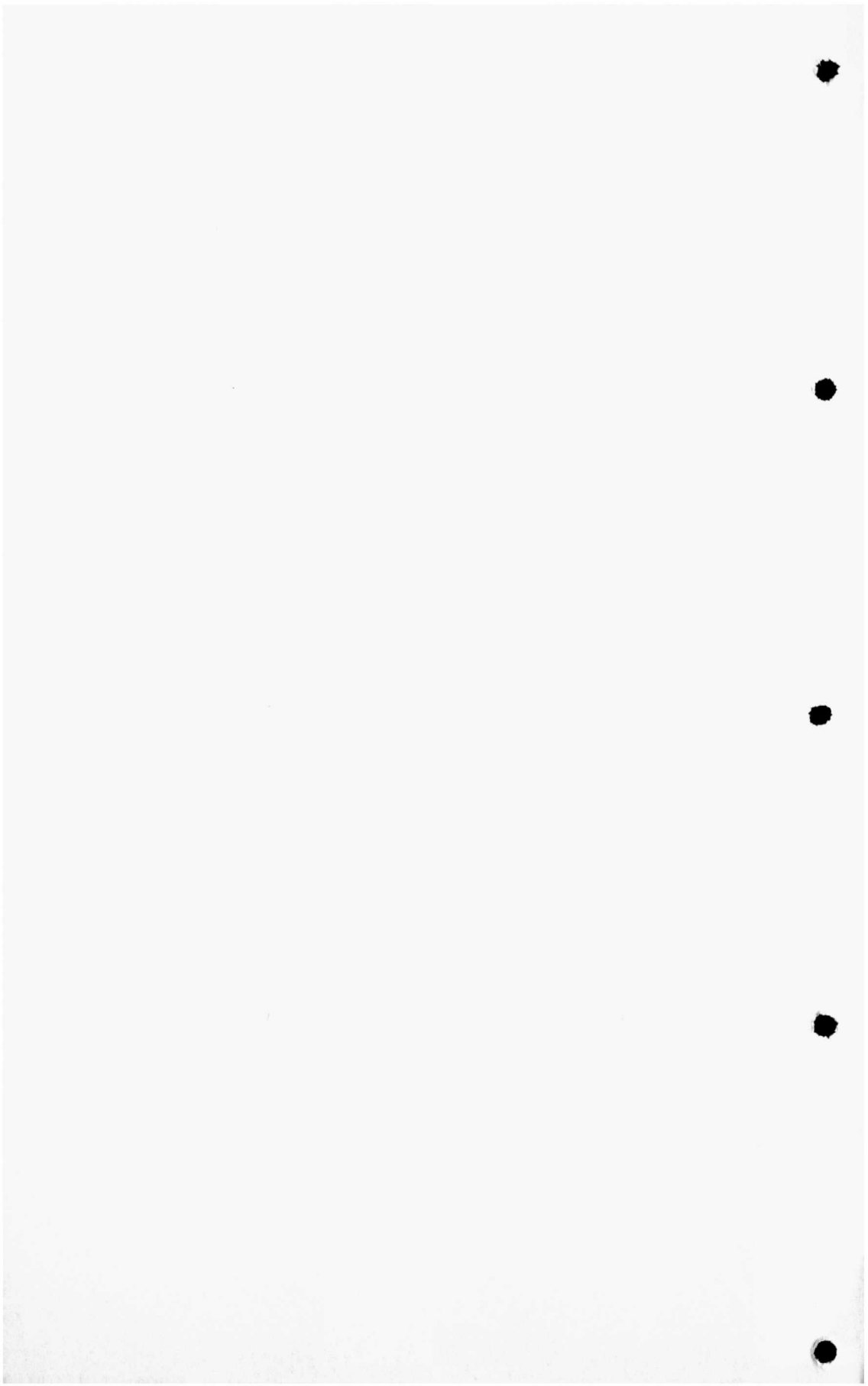
J.

on-
he

Dr-

re-
ve
M,

rg



MIKROHIRURGIJA

Branko Despot

Uvođenje optičkog povećanja u operacione dvorane omogućilo je uspješno rješavanje i najtežih mutilantnih povreda i njihovih posljedica.

Povrede u kojima je dolazilo do devaskularizacije tkiva ili traumatskih amputiranih dijelova tijela u pravilu su završavale teškim invalidnostima i nakaznostima. Primjenom mikrohirurške tehnike postižu se izvanredni rezultati u smislu vraćanja radne sposobnosti i životne aktivnosti bolesnika nakon teških mutilantnih povreda.

Ime švedskog otologa Nylena zacijelo je najčešće spominjano u razvoju mikrohirurške tehnike. Naime, on je prvi još 1926. godine upotrijebio mikroskop u rekonstruktivnim zahvatima na srednjem uhu. Perritt 1946. godine uvodi optičko povećanje, odnosno mikroskop u okulistiku. Sve do 1960. godine upotreba operativnog mikroskopa ostaje u okvirima okulistike i otologije. U ostalim kirurškim disciplinama smatralo se da nema potrebe za rekonstrukcijom sitnijih anatomskih struktura.

Početkom 1960. godine autori objavljuju prve uspješne eksperimentalne radove iz područja mikrohirurgije, te ona poslije toga obilježava punu ekspanziju i vrlo brzo ulazi u hiruršku primjenu sa iznenađujućim rezultatima.

Jacobson i Suares 1960. (8) godine objavljuju prvu anastomozu krvnog suda promjera jednog milimetra sa stopostotnom prohodnošću. Naravno, prva klinička primjena ovog uspjeha vidjela se u replantaciji amputiranih prstiju. Prvi takvi zahvati učinjeni su u Kini i Japanu. Kamatsu i Tomai (*) objavljuju 1968. godine prvu replantaciju palca. Prije njih Kinez Chen (3) objavljuje 1966. godine rezultate stotinu replantiranih prstiju. Cobbett 1969) (4,5) godine objavljuje prvu uspješnu rekonstrukciju palca šake, prenoseći prst sa noge tehnikom mikrovaskularne anastomoze. Ova tehnika osvaja Australiju, SAD, a sedamdesetih godina uvodi je više univerzitetskih centara u Evropi. Uporedo raste interes za detaljnim izučavanjem anatomije perifernih živaca i njihovom što preciznijom rekonstrukcijom.

S kraja 60-tih godina u više centara plastične hirurgije pojavljuju se ohrabrujući eksperimentalni radovi o slobodnom prenosu tkiva pomoću mikrovaskularne anastomoze. Prvi takvi radovi objavljeni su krajem pedesetih godina u Japanu i SAD, gdje je gornja trećina jednjaka zamijenjena dijelom tankog crijeva, korišćenjem anastomoziranih mezenterijalnih krvnih su-

dova. Veliki promjer krvnih sudova dopuštao je rad sa lupom uz povećanje od četiri puta.

Prvi klinički uspješan prenos tkiva pomoću mikrovaskularne anastomoze objavljuju Daniel i Tylor 1973. (6) godine, te O'Brien i Shanmugan (10) iste godine. Edgar Biemer i Wolfgang Duspiwa (1,2,7) odigrali su ključnu ulogu u razvoju mikrovaskularne hirurgije u Evropi.

Dobri funkcionalni i kozmetički rezultati uvode mikrohiruršku tehniku u klinički rad sve većeg broja hirurga, a sa dobrom edukacijom kadra raste i uspješnost metode.

Naglim razvojem mikrohirurgije niču i odjeli za mikrohirurgiju širom svijeta. Jedno vrijeme se smatralo da se razvila nova hirurška grana i specijalnost, međutim, značaj mikrohirurgije nadrasta takva shvatanja i ona ulazi u sve hirurške discipline. Danas je to operativna tehnika rutinski zastupljena u svim suvremenim univerzitetkim centrima.

Prenos vaskularizirane kosti otvorio je neslućene mogućnosti u ortopediji. Hirurgija steriliteta i intrakranijalnih krvnih sudova nezamisliva je bez upotrebe mikroskopa. Urologija, hirurgija perifernih krvnih žila, koronarna hirurgija i traumatologija, također dobivaju nove operativne mogućnosti i operativne tehnike sa upotrebom mikroskopa. Onko hirurgija obavlja sve opsežnije i sve radikalnije zahvate zahvaljujući većim mogućnostima rekonstrukcije. Revolucija je stigla u područje liječenja osteomijelitisa: dobro vaskularizirani reznjevi omogućuju prokrvljenost, predstavljaju vrlo kvalitetan pokrivač i uklanjaju infekcije. Mikrohirurgija žučnih vodova nadmašuje rezultate do sada uobičajenih metoda. Slobodan prenos zglobova, mišića i živaca daje neslućene mogućnosti u rekonstruktivnim zahvatima. Mikrohirurgija limfnih žila donosi rezultate koji se ne mogu porediti sa sadašnjim.

Svaka hirurška disciplina gotovo svakodnevno objavljuje nove aplikacije mikrohirurške tehnike.

Postalo je posve jasno da osnovama mikrohirurgije treba da vlada svaki hirurg. Posebno je važno uvoditi mikrohiruršku tehniku u edukaciju mladih kadrova u toku specijalizacije.

Razvoj mikrohirurgije u našoj zemlji neodoljivo je vezan za ekipu Kliničkog centra u Ljubljani i pok. dr Marka Godinu.

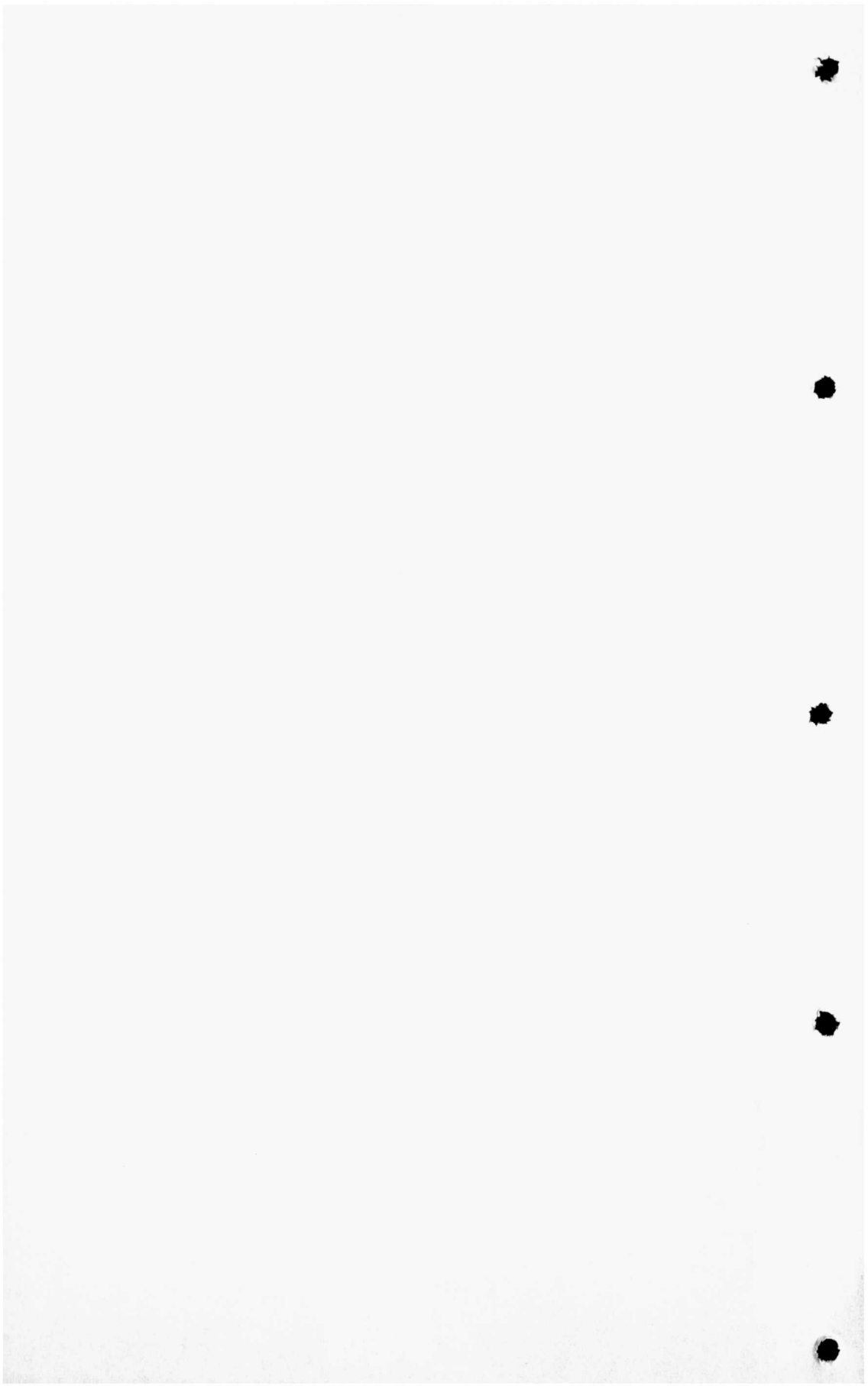
U Kliničko-bolničkom centru Banjaluka mikrohirurška služba je osnovana 1989. godine. Dobro educiran i uvježban kadar predstavlja prvi uslov za uspješno organiziranje službe. Za njeno funkcionisanje također je veoma važno imati dobro obučene instrumentare i anesteziologe. Prije rada na humanom materijalu bilo je neophodno dobro uvježbati tehniku u eksperimentalnom radu. Mikrohirurški laboratorij na Kirurškoj klinici omogućava svakodnevni rad svima koji su zainteresirani za mikrohirurgiju: specijalizantima za uvježbavanje tehnike a specijalistima za održavanje manuelne spretnosti.

Specifičnost ove službe je neprekidno pripravna ekipa, jer su replantacioni zahvati vrlo hitni i dugotrajni. Isto tako i reintervencija na tromboziranom krvnom sudu predstavlja vrlo hitan operativni zahvat. Svi oni koji će se baviti plastičnom hirurgijom, neurohirurgijom i traumatologijom koristiće rutinsku mikrohiruršku tehniku, a u drugim granama njeno poznavanje omogućuje povezaniji timski rad u rješavanju teških rekonstruktivnih problema.

1. Biem
sc
2. Biem
Er
3. Chen
an
Me
4. Cobb
5. Cobb
to
6. Dani
an
7. Dusy
8. Jaco
Fo
9. Kom
Pl
10. O B
ls

LITERATURA

1. **Biemer E, Duspiva W.:** Fre microvascular transfer of a groin flap to the scull following scalp avulsion, *Chir plast* 3:277, (1976a).
2. **Biemer E.:** Replantation von Fingern und Extremitateneilen. *Technik und Ergebnisse, Chirurg* 48:353, (1977a).
3. **Chen YC, Chen CW, Pin CT, Pao YS.:** Some problems concerning small vessel anastomosis in the reattachment of complete traumatic amputations. *Chin Med J* 85:79, (1966).
4. **Cobbett JR.:** Small vessel surgery in hand. *The hand* 1:57, (1969b).
5. **Cobbett JR.:** Free digital transfer. Report of a case of transfer of a great toe to replace an amputated thumb. *J Bone Joint Surg* 51B:677, (1969a).
6. **Daniel RK, Taylor GI.:** Distant transfer of an island flap by microvascular anastomoses. *Plast Reconstr Surg*, 52:111, (1973).
7. **Duspiva W.:** *Technicas de cirurgia microvascular, Med Welt* 9:46, (1976b).
8. **Jacobson JH, Suarez EL.:** Microsurgery in anastomoses of small vessels. *Surg Forum* 11:243, (1960).
9. **Komatsu S, Tamai S.:** Successful replantation of a completely cut-off thumb. *Plast Reconstr Surg* 42:374, (1968).
10. **O'Brien B McC, Shanmugan N.:** Experimental transfer of composite free flaps with microvascular anastomoses. *Aust NZ J Surg* 43:285, (1973).



TREĆI INTERNACIONALNI KONGRES BRAČNE I PORODIČNE PSIHOTERAPIJE

Krakow, 2—7. septembra 1990. god.

U Krakowu je između 2. i 7. septembra 1990. godine održan Treći internacionalni kongres bračne i porodične psihoterapije, koji je koincidirao sa prvom konferencijom bračnih i porodičnih psihoterapeuta Poljske. Bio je to ponovni susret bračnih i porodičnih psihoterapeuta zemalja zapadnog i istočnog bloka. Generalna tema kongresa je glasila: »Sistem, mi živimo u porodično terapijskom okviru« (The systems we live in family therapy contexts).

Organizatori i sponzori kongresa su bili Udruženje psihijatarata Poljske, Medicinska akademija Nicolausa Copernika iz Krakowa i američki časopis »Family process«. Kongres je otvorila predsjednica organizacionog komiteta dr Maria Orwid, koja je izrazila svoje zadovoljstvo da može pozdraviti oko 1000 učesnika iz cijelog svijeta, koji su svojom aktivnom predkongresnom suradnjom sa organizatorima omogućili ostvarenje kvalitetnog i sadržajnog programa. Napomenula je da aktualne političke promjene u centralnoj Evropi nagovještavaju nova ideološka poimanja slobode i demokratije, koja bi mogla implicirati u sistemske promjene porodice, kao osnovne jedinice svakog društva. Za to je i glavna tema Kongresa uzeta kao nagovještaj terapeutskog nastojanja i zahtjeva za uspostavljanjem novih koncepcija u tretmanu braka i porodice.

Kongres je održan u hotelu »Forum«, na samoj obali rijeke Wisle, nasuprot starih zidina srednjovjekovne tvrđave Wavel iz XIV vijeka. Uskoro smo se navikli kretati krasnim i funkcionalnim prostorima ovog hotela najviše kategorije, gdje smo susretali psihijatre i psihologe ne samo iz Sjedinjenih Američkih Država, zapadne Njemačke, Engleske, Austrije, Švicarske, Poljske, Čehoslovačke, Mađarske nego i iz Australije, Južne Afrike i Novog Zelanda. Po prvi put su se na ovom tipu povezujućeg Kongresa pojavili i stručnjaci iz Sovjetskog Saveza koji su izazvali radoznalost.

Pri postupku participacije ustanovili smo da smo jedini terapeutske tim iz Jugoslavije. Uskoro smo dobili i uspješno napravljen program Kongresa i knjigu apstrakata, iz koje se moglo vidjeti da će se kongresna aktivnost zasnivati na prijedpodnevnim plenarnim zasjedanjima i poslijepodnevnim prezentacijama kratkih radova, postera i Workshopova.

Razmatrale su se teme: socioekonomski okvir porodične psihoterapije, efekti makrosocijalnog konflikta na porodičnu psihoterapiju, psihoterapija razvoda, prošlost, sadašnjost i budućnost sistemske porodične tera-

pije, porodica i alkoholna ovisnost, dječija i adolescentna psihijatrija, porodična psihoterapija graničnih organizacija ličnosti (Sy. Borderline), specijalni terapijski problemi i pristupi u tehnici bračne i porodične psihoterapije, znanstvena istraživanja u porodičnoj psihoterapiji, trening u porodičnoj psihoterapiji, porodična psihoterapija u zreloj dobi i druge.

I sami smo aktivno učestvovali na Kongresu sa tri referata, koja su razmatrala međudnose psihoanalitičke teorije i koncepta generalne teorije sistema u liječenju prepsihotičnih postadolescenata, dok smo u jednom radu govorili o značaju interdisciplinarnе suradnje i porodičnog pristupa u liječenju i rehabilitaciji pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom (Enes Kušmić, Milan Kovačević, Zaim Bilalbegović, Vlatka Kovačević, Alija Ramljak, Selman Martinović).

Naročitu pažnju učesnika je pobudio Workshop u kojem je predstavljena tehnika bračne i porodične psihoterapije po metodi Virginie Satir, koju je demonstrirao Prof. dr Carli Casey, iz Wachintona. Posmatrali smo ali i učestvovali u vježbi prikazivanja skulptura sa bračnim parovima i članovima porodice, putem kojih su se prepoznavale komunikacione zavrslame između članova porodice i demistificirale sa ciljem sticanja uvida u komunikacioni poremećaj i zahtjev za promjenom poremećenog ponašanja. Znanje o ovoj korisnoj tehnici u bračnoj i porodičnoj psihoterapiji upotrebljavali smo gledajući filmove i video tejpove, u kojima je nedavno preminula, Virginia Satir demonstrirala rad sa porodicama.

Vraćajući se iz Poljske, zemlje koja je nama jugoslovenima ukazivala uvijek naročito gostoprinstvo, nismo se mogli oteti dojmu da je ovaj Kongres, u organizacionom i stručnom pogledu bio do sada najuspješniji. Prijazni domaćini su izrazili svoje gostoprinstvo odličnim društvenim programom u kojem je vrhunac raspoloženja postignut poljskom narodnom večerom i oproštajnom svečanosti u najekskluzivnijem restoranu Krakowa, »Vierzynek« -u.

Bio je to koristan boravak u Krakowu, gradu najstarijeg slavenskog univerziteta nakon praškog, osnovanog još 1463. godine. Stekli smo nova kolegijalna poznanstva i uspostavili suradnju kao i uvid u suvremene tokove bračne i porodične psihoterapije u svijetu. Oficijelni jezik kongresa je bio engleski, te nam je ostao utisak da bez znanja engleskog jezika nema ulaska na vrata suvremene medicinske struke.

DR sc. Enes Kušmić