Izvorni radovi
Original articles

125 GODINA PRAĆENJA DOJENAČKE SMRTNOSTI U HRVATSKOJ (1874–1999. GODINE)

125 YEARS OF INFANT MORTALITY REGISTRATION IN CROATIA (1874–1999)

AIDA MUJKIĆ, URELIJA RODIN, SELMA ŠOGORIĆ, GORKA VULETIĆ*

Deskriptori: Dojenačka smrtnost – povijest, etiologija; Hrvatska

Sažetak. Dojenačka smrtnost u Hrvatskoj prati se od 1874. godine. U razdoblju od 125 godina ostvaren je značajan uspjeh u njezinu sniženju od 295,2/1000 živorođenih 1874. do 7,7/1000 živorođenih 1999. godine. Izrazito smanjenje, 10 puta, ostvareno je u drugoj polovici dvadesetog stoljeća. Posljednjih godina sniženje je manje od očekivanoga te bolje rezultate imaju neke tranzicijske zemlje koje su krenule s lošijih pozicija. Postoje značajne međužupanijske i unutaržupanijske razlike, ali potrebna je detaljnija analiza da bi se mogli donositi zaključci za razdoblje od 1991. do danas s obzirom na to da u županijama s malim brojem poroda svaki slučaj dojenačke smrti značajno utječe na vrijednost stope smrtnosti. Tijekom promatranog razdoblja značajno su se promijenili i uzroci dojenačke smrtnosti. Nekada su to bili uzroci vezani za opću nebrigu za djecu, loše higijenske uvjete, neprikladnu i nehigijensku prehranu, infektivne bolesti. Danas su vodeći uzroci smrtnosti dojenčadi vezani za zbivanja u perinatalnom razdoblju i kongenitalne malformacije te najveći udio oko 75% u dojenačkoj smrtnosti ima neonatalna smrtnost. Uzroci smrti dojenčadi u nas potpuno odgovaraju slici smrtnosti dojenčadi u razvijenim zemljama. Razmatrajući uzroke smrti, teško je odijeliti utjecaj pojedinih rizičnih činitelja socijalno-gospodarske od onih biološke i medicinske naravi. Težina mogućeg djelovanja činitelja ugroženosti, odnosno njihovo vrednovanje ostaju ključni, neriješeni problem, jer isti događaji u jednog djeteta dovode do smrti, u drugoga će uzrokovati teško i trajno oštećenje, a uvijek će biti i djece na koju rizični činitelji neće djelovati.

Descriptors: Infant mortality – history, etiology; Croatia

Summary. Infant mortality data in Croatia have been registered in the last 125 years. A tremendous decline has happened during this period from 295,2/1000 live births in 1874 to 7,7/1000 live births in 1999. A tenfold decline was obtained during the second half of the 20th century. In the last years the decline has been slower. Significant differences are found between the counties and also in the counties between different years. Further analysis is needed to make conclusions because the small number of live births influences a lot the infant mortality. During the past period the causes of infant mortality have changed, too. There were classical reasons such as inadequate care about children, low hygienic conditions, poor nutrition, and infectious diseases. Today, causes of infant mortality in Croatia don't differ from those in developed countries. In the first place are perinatal causes and congenital malformations. The neonatal mortality accounts for 75% of infant mortality. Having in mind current reasons of infant deaths, it is not easy to separate the influences of socio-economical, biological or medical factors. It is particularly impossible to predict the influence of a risk factor on an individual case, because the outcome under the same conditions could be quite different.

Liječ Vjesn 2004;126:1–6

Posebno osjetljiv pokazatelj ne samo zdravstvene skrbi nego i socijalno-gospodarskog i kulturnog okruženja u nekoj zemlji jesu dojenačke smrti zbog mnogostrukih, međusobno isprepletenih činitelja socijalne i biološke naravi koji utječu na zdravstveno stanje dojenčeta.

Praćenje dojenačke smrtnosti kao jednog od najosjetljivijih pokazatelja zdravstvenog stanja i zdravstvene skrbi najmlađeg dijela populacije sastavni je dio ciljeva Svjetske zdravstvene organizacije »Zdravlje za sve pučanstvo«,[1] a brojne međunarodne organizacije (npr. UN, SZO, UNICEF) ubrajaju ga u osnovne pokazatelje zdravstvenog stanja populacije.

Počeci registracije smrtnosti dojenčadi

Bilježenje podataka o rođenju i smrti nalazimo u povijesnim dokumentima iz davnih vremena. Najstariji zapisi vezani su za Egipat 1250 godina prije naše ere u vrijeme vladavine Ramzesa II. Crkvena vlast počela je u XV. stoljeću voditi podatke o životnim događajima u nekim državama Europe, a od XVII. stoljeća u Europi se javljaju zakoni o obaveznoj registraciji životnih događaja.[2] Prva proučavanja postojećih podataka predočila su rodnost i smrtnost kao glavne životne događaje. Analize podataka o smrtnosti dovele su do spoznaje o izrazito visokoj smrtnosti dojenčadi u usporedbi s drugim dobnim skupinama. Međutim tom se problemu veća pozornost počela obraćati tek početkom dvadesetog stoljeća.

Registracija smrtnosti dojenčadi u Hrvatskoj

U Hrvatskoj podatke o smrtnosti dojenčadi možemo pratiti unatrag 125 godina[3] (tablica 1). S obzirom na dugo razdoblje, mnogobrojne i učestale društvene i političke mijene koje su uključivale i teritorijalne promjene u vanjskim granicama i u unutrašnjem ustroju države, nemoguće je posve točno obuhvatiti ista područja. Ipak, moguće je steći uvid o cjelokupnoj

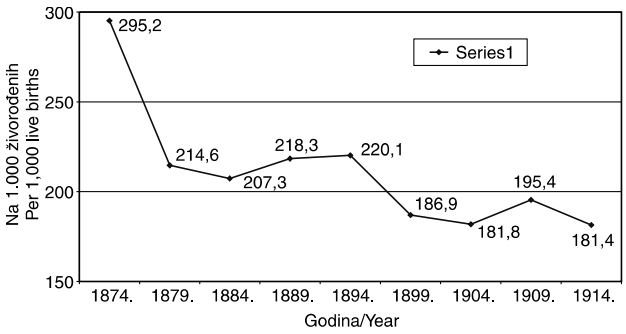
* **Škola narodnog zdravlja »Andrija Štampar« Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu** (dr. sc. Aida Mujkić, dr. med.; dr. sc. Selma Šogorić, dr. med.; mr. sc. Gorka Vuletić, prof. psihologije), **Hrvatski zavod za javno zdravstvo** (mr. sc. Urelija Rodin, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. A. Mujkić, ŠNZ »Andrija Štampar«, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Rockefellerova 4, 10000 Zagreb

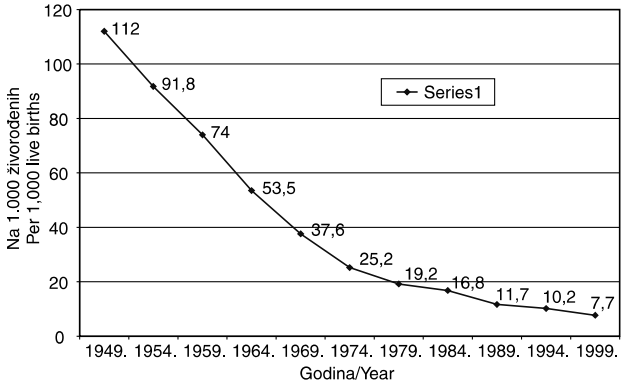
Primljeno 23. travnja 2002., prihvaćeno 23. listopada 2003.

Tablica 1. *Smrtnost i rodnost dojenčadi u Hrvatskoj 1874–1999. godine*
Table 1. *Infant mortality and natality rate in Croatia 1874–1999*

Godina Year	Smrtnost Mortality	Rodnost Natality
1874.	295,2	43,3
1879.	214,6	46,3
1884.	207,3	45,7
1889.	218,3	44,6
1894.	220,1	42,7
1899.	186,9	41,6
1904.	181,8	40,0
1909.	195,4	41,7
1914.	181,4	nepoznato/unknown
1919.	nepoznato/unknown	nepoznato/unknown
1924.	nepoznato/unknown	nepoznato/unknown
1929.	nepoznato/unknown	nepoznato/unknown
1934.	171,5	30,7
1939.	146,7	nepoznato/unknown
1944.	nepoznato/unknown	nepoznato/unknown
1949.	112,0	25,4
1954.	91,8	22,3
1959.	74,0	18,9
1964.	53,5	16,2
1969.	37,6	14,5
1974.	25,2	15,0
1979.	19,2	15,2
1984.	16,8	14,0
1989.	11,7	11,9
1994.	10,2	10,9
1999.	7,7	9,9



Slika 1. *Smrtnost dojenčadi u Hrvatskoj 1874–1914. godine*
Figure 1. *Infant mortality in Croatia 1874–1914*



Slika 2. *Smrtnost dojenčadi u Hrvatskoj 1949–1999. godine*
Figure 2. *Infant mortality in Croatia 1949–1999*

situaciji, kao i o pojedinim područjima. Prvi podaci o smrtnosti dojenčadi za Hrvatsku sežu u 1874. godinu. Te godine Statistički ured Kraljevine Dalmacije, Hrvatske i Slavonije počinje objavljivati podatke o kretanju stanovništva.[4] Smrtnost dojenčadi iznosi 295 na 1000 živorođenih (slika 1). Neka područja Hrvatske imala su i znatno višu smrtnost dojenčadi, kao npr. kotar Đakovo 508 ili kotar Virovitica 444.

U »Liječničkom vjesniku« iz 1895. godine autor M. Zoričić, ravnatelj Kraljevskoga zemaljskog statističkog ureda u Zagrebu, navodi podatke za 1894. godinu i uspoređuje ih s podacima za razdoblje 1888–1892. godine.[5] Od 100 živorođene djece u Senju je 1894. godine umrlo 9%, a u Bakru 13% i to su najniže navedene vrijednosti. Karlovac, Mitrovica, Kostajnica, Brod imaju najviše vrijednosti, i to 28%, a Zagreb 21%. Autor zaključuje da je visina smrtnosti dojenčadi u hrvatskim županijama prilično povoljna u usporedbi s ostalim europskim zemljama, ali »dosiže pomor dojenčadi u slavonske tri županije, osobito pako u županijah virovitičkoj i sriemskoj već vrlo visok postotak, ravan gotovo postotku u nekojih južno-njemačkih zemljah (Bavarska, Virtemberžka) koje su već odavna izašle na glas sa vanredno visoka pomora djece«. M. Zoričić dodaje da je svugdje u slavonskim gradovima veći pomor djece nego u hrvatskim gradovima, osim Kostajnice. U odnosu na preciznost podataka autor navodi primjer Zagreba koji ima relativno povoljne vrijednosti, ali se mnogo djece svake godine upućuje na prehranu u obližnja sela pa se njihove smrti ne ubrajaju u smrtnost za područje Zagreba te su stoga vrijednosti za Zagreb niže od realnih. Žiga Švarc, privatni liječnik u Zagrebu, na predavanju na Skupštini Zbora liječnika 1903. godine navodi: »Broj djece sačinjava svagdje i od vajkada najveći broj mrtvih. Mi smo se na to privikli kao na prirodni zakon, teleološku potrebu, da smrt nemilosrdno sve ono obara, što je nedoraslo i kržljavo, nesposobno za daljnji život. Dok su poduzete sve shodne mjere proti širenju kužnih bolesti, dok se danas diljem naobraženoga svieta radi proti širenju sušice i veneričkih bolesti, dok se u knjigama i na kongresima ustaje proti alkoholu i duhanu, a danas se već spremaju također ekspedicije na carcinom, bezbrižno gledamo, kako nam pogibaju djeca od oskudice i nemara, od bolesti, protiv kojih ima lieka, kojih ne bi smjelo da bude. A baš mi liečnici smo zvani, da budimo javnu savjest, koja već od navike za te neprilike ne mari«.[6] Autor navodi podatke o dojenačkoj smrtnosti za europske države pa tako nalazimo da je najnižu vrijednost imala Irska s 9,7%, a odmah zatim Norveška i Švedska s vrijednostima oko 10%, najgore vrijednosti imala je europska Rusija s 29,6% i Saska s 28,1%. Analizirane su vrijednosti dojenačke smrtnosti za Zagreb i autor sa žaljenjem zaključuje da se u 12 godina (1890–1901) nije ostvario pomak k boljemu.

Izrazito visoke vrijednosti dojenačke smrtnosti bilježimo u Hrvatskoj od početaka registracije pa sve do kraja Drugoga svjetskog rata.[7,8] Bilo je višegodišnjih razdoblja snižavanja, ali i pogoršanja kao na primjer početkom Prvoga svjetskog rata 1915. godine[9] (od 181,3 godine 1914. na 265,5 godine 1915) ili za vrijeme ekonomske krize 30-ih godina prošlog stoljeća (od 187,1 godine 1930. na 201,4 godine 1931).[10] U tim posebno teškim vremenima upitna je i vjerodostojnost podataka. Nakon porasta za vrijeme ekonomske krize 1933. godine dolazi do pada vrijednosti na 170. U istom razdoblju smrtnost dojenčadi u Švedskoj je bila oko 45, Italiji oko 100, Portugalu oko 145.[2]

U razdoblju nakon Drugoga svjetskog rata dolazi do trajnog i značajnog sniženja smrtnosti dojenčadi u Hrvatskoj[11] (slika 2). Od 1950. godine na cijelom teritoriju Hrvatske ispunjavaju se individualni listići za svaki porod, sklapanje braka i smrt.[12] Valja očekivati da je uvođenje te mjere dovelo do boljeg obuhvata i točnosti podataka.

Gizela Luković izračunava tempo pada logaritamskih vrijednosti smrtnosti dojenčadi za razdoblje od godine 1950. do 1959.

Vrijednost za Hrvatsku je 9,8, što iznosi 38% pad od početnih vrijednosti, dok je npr. vrijednost za Portugal 1,3; Jugoslaviju 5,4; Švedsku 7,7; Italiju 8,5, Mađarsku 11,1. Ova analiza upućuje na značajno sniženje smrtnosti dojenčadi u Hrvatskoj u tom poslijeratnom razdoblju koje je obilježeno naglim gospodarskim i društvenim promjenama. U drugoj polovici dvadesetog stoljeća od opisanih 50-ih do 90-ih godina smrtnost dojenčadi snižena je 10 puta.[13] U razdoblju 1985–1999. godine smanjena je za polovicu i više (1985=16,6/1000 živorođenih; 1999= 7,75/1000 živorođenih).

Detaljnijom analizom 90-ih godina prošlog stoljeća nalazimo povišenje dojenačke smrtnosti u ratnim godinama 1991. i 1992. (s 10,7/1990. g. na 11,1/1991. odnosno 11,6/1992.), a nakon toga bilježi se kontinuirano, ali znatno usporeno sniženje vrijednosti (7,8/1999; 7,4/2000. g.).[14] U istom razdoblju prosječna stopa dojenačke smrtnosti za Europu smanjena je s 19/ 1000 na 12/1000 živorođenih. U zemljama srednje i istočne Europe smanjenje stope je za 40% (s 21,6 u 1985. na 12,9 u 1998. godini), dok je u zemljama bivšeg Sovjetskog Saveza pad dojenačke smrtnosti sporiji (s 26/1000 u 1985. na 18,6/ 1000 u 1998.). Očekivano je sporiji pad dojenačke smrtnosti u zemljama Europske unije gdje su vrlo niske vrijednosti stope od 9,5/1000 bile već 1985. godine, a u 1995. godini dojenačka smrtnost je 5,7/1000 živorođenih. Iako je dojenačka smrtnost u Hrvatskoj niža od europskog prosjeka ili prosjeka zemalja srednje i istočne Europe i zemalja bivšeg Sovjetskog Saveza, treba spomenuti da se neke druge tranzicijske zemlje od devedesetih godina izjednačavaju s Hrvatskom premda su imale više stope smrtnosti (Mađarska, Slovačka), a Slovenija i Češka s vrijednostima od 4,6/1000 živorođenih 1999. godine dostižu i najrazvijenije europske zemlje u snižavanju dojenačke smrtnosti (Švedska 1996. godine 3,8/1000 živorođenih, Austrija 4,4/1000 1999. godine).[15]

Regionalne razlike u smrtnosti dojenčadi u Hrvatskoj

Vrlo rano su uočene razlike u vrijednostima dojenačke smrtnosti između pojedinih područja Hrvatske. Od prvih podataka pa do Drugoga svjetskog rata razlikuju se tri grupe: iznad sviju Slavonija s vrijednostima od 365 do 228 (npr. 1915. godine iznosi 346).[16] Nakon Slavonije slijedi isprepletena grupa ostalih područja u kojoj su Sjevero-zapadna Hrvatska, Banija-Kordun i Primorje s različitim početnim vrijednostima koje se nakon nekoliko godina stabiliziraju na oko 200. Treća grupa s najnižim vrijednostima je Lika. Zanimljivo je da Lika, koja je ekonomski jedno od najnerazvijenijih područja Hrvatske, u tom razdoblju održava najniže vrijednosti dojenačke smrtnosti. Smrtnost dojenčadi u Lici je 1874. godine 200, 1878. godine 142 i zatim oscilira između 162 i 135, da bi 1914. godine bila svega 112. U razdoblju poslije Drugoga svjetskog rata ponovno Slavonija ima najviše vrijednosti, u Lici smrtnost raste i dolazi na drugo mjesto nakon Slavonije, u Istri je u 11-godišnjem razdoblju od 1950. do 1960. godine ostvareno smanjenje smrtnosti dojenčadi za 59% od 101 na 41 i to je bilo najveće poslijeratno smanjenje. U istom razdoblju najmanje smanjenje od 25% imali su Banija i Kordun.[3]

Od uspostave županijskoga teritorijalnog ustrojstva 1993. godine stalno su prisutne veće unutaržupanijske i međužupanijske godišnje oscilacije, na koje značajno utječe veličina teritorijalnih jedinica, broj poroda i dojenačkih smrti. U županijama s malim brojem poroda svaki slučaj dojenačke smrti značajno utječe na visinu stope smrtnosti. U 1999. godini raspon je stopa dojenačke smrtnosti među županijama od 4,7/1000 živorođenih u Splitsko-dalmatinskoj do 14,1 u Međimurskoj županiji. Devet županija ima dojenačku smrtnost iznad hrvatskog prosjeka (7,7/1000), od toga 4 županije iznad 10/1000 živorođenih (Varaždinska, Požeško-slavonska, Bjelovarsko-bilogorska i Međimurska). Potrebna je detaljnija analiza podataka za posljednjih deset godina da bi se mogle usporediti međužupanijske razlike i prikazati trendovi kretanja u odnosu na podatke iz prošlosti.

Neonatalna i postneonatalna smrtnost dojenčadi

Zanimljiv je povijesni razvoj u kojem se smatralo da se na perinatalnu i neonatalnu smrtnost ne može utjecati, a na postneonatalnu može. Razvoj znanosti opovrgnuo je tu tezu iako ostaje činjenica da su u smanjenju postneonatalne smrtnosti ranije ostvareni značajniji rezultati. Iz dostupnih podataka može se vidjeti da je u prvom desetljeću registracije, 1874. do 1883. godine, udio umrlih u prvom mjesecu bio od 37 do 45%, u desetljeću od 1901. do 1910. između 38 i 45%, a u desetljeću od 1951. do 1960. 39 do 51%.[3]

Danas je udio umrlih u prvom mjesecu života oko 75%, a u odnosu na dane najveći intenzitet umiranja je u 1. danu života. Na primjer za 1999. godinu od ukupno umrle 350-ero dojenčadi (stopa 7,7/1000 živorođenih) u 1. danu života umrlo je 24% dojenčadi, nakon toga od 1. do 7. dana 34% te 17% od 7. do 28. dana. Od 2. mjeseca do navršene prve godine umrlo je 25% dojenčadi.

Uzroci dojenačkih smrti u Hrvatskoj nekad i danas

Početkom registracije podataka o smrti dojenčadi, u literaturi se nalaze analize i upozorenja o zabrinjavajućoj situaciji u zdravstvenom stanju dojenčadi. Tako Zoričić za 1894. godinu navodi grupe bolesti koje su uzrokovale smrt. Navodi sljedeće grupe bolesti: infektivne bolesti, tuberkuloza, rak-rane, bolesti živčevlja, bolesti dišnih organa, bolesti srca i žilja, bolesti probavnih organa, bolesti urogenitalnih organa, dječja slabost i zlohranost, starački marazam, ostale bolesti i silovita smrt.[5] U grupi »Infekcijone bolesti« izdvojene su: difterija i krup, skrljet, ospice. Valja pretpostaviti da su velik dio umrlih od tih bolesti bila dojenčad i djeca. U grupi »Bolesti živčevlja« navedeni su »dječji zahlipci (Ecclampsia)«. »Dječja slabost i zlohranost« su posebno izdvojene. Autor kritizira prečesto navođenje dijagnoze »dječji zahlipci« kao uzroka smrti djece, ali navodi da velik dio umrlih nije liječen prije smrti te dijagnozu postavljaju mrtvozornici. Ipak smatra da se neke najvažnije dječje infektivne bolesti lako raspoznaju pa su podaci o njima dosta potpuni i pouzdani. Autor Švarc u odnosu na pojedine bolesti u tom razdoblju na prvom mjestu spominje bolesti probavnih organa s 32%, zatim bolesti dišnih organa s 20%, grčeve 12%, atrofiju 10%, prerani porod 10% itd.[6] Autor zaključuje kako s obzirom na to da i atrofija spada u poremećaje probavnih organa, a vjerojatno i mnogobrojni slučajevi pod dijagnozom grčevi te je zapravo više od 50% dojenačkih smrti vezano na probavne organe: »Od zle i neprikladne hrane umre svako drugo dijete.« U svezi s rečenim zanimljivi su podaci o dojenju. Švarc navodi podatke Boekha za Berlin gdje je nađeno da umre 11 puta više nedojene djece nego dojene, a ljeti taj omjer raste na 21. Ističe se primjer Švedske gdje svaka majka sama hrani svoje dijete. Napuštanje te velike dužnosti autor naziva ubojstvom. U višim krugovima društva kao da se na dojenje i zaboravilo, a u nižim su prilike često takve da majka ni uz najbolju volju ne može dojiti svoje dijete. Tu je važna uloga liječnika koji trebaju promovirati dojenje i brinuti se za kvalitetnu nadomjesnu hranu. U analizama uzroka visoke smrtnosti dojenčadi navode se podaci iz strane literature koji govore o utjecaju socijalnih činitelja te »najveći upliv imaju socijalne prilike«, a »djeca začeta u godinama skupoće više umiru nego ona u

vrijeme manjih cijena živeža«. Važne su i bolesti roditelja kao lues kod očeva ili skrofuloza i slabost kod majki. Statističar Pirc za visoku smrtnost dojenčadi u Slavoniji uz vrlo loše higijenske uvjete navodi i negativan stav roditelja prema djeci. Osim toga značajnim se pokazao bračni status roditelja djece jer su veću smrtnost imala izvanbračna djeca. Švarc smatra da sama zakonitost odnosno nezakonitost djece ima značajno manji utjecaj na njihovo preživljavanje nego što to ima blagostanje. Tu tezu ne može potkrijepiti za naše prilike jer nema ekonomskih podataka za Zagreb, ali navodi da u Berlinu od 1000 djece umrle prije 15 godina života ima 406 djece gradskih ubogara, a samo 39 djece iz aristokratskih obitelji. Značajno je i stručno liječenje jer npr. 1893. godine u Zagrebu 82% umrle djece nije bilo prethodno liječeno, ako se pomoć i tražila od zdravstvenih radnika, to je najčešće bila primalja. Švarc predlaže uređenje besplatnog ambulatorija za djecu kojemu bi osnovna funkcija bila kako bismo danas rekli zdravstveni odgoj i prosvjećivanje majki. Navodi pozitivne primjere iz Francuske, okrug Chateau Chinon, gdje je u 12 godina ukupno umrlo 71% djece, od onih koji su tri puta na godinu podvrgnuti liječničkoj kontroli 26%, a od onih pod trajnim liječničkim nadzorom »samo« 12%. S obzirom na visoku smrtnost djece dane na skrb hraniteljima R. Marković, pomoćni liječnik u bolnici »Sestre milosrdnice« u Zagrebu predlaže Nacrt zakona koji bi štitio takvu djecu. Nacrt zakona obuhvaća djecu do 10 godina.[17] Andrija Štampar iznosi plan zaštite djece i naglašava da je dužnost države pobrinuti se za djecu »Bez racionalno i široko provedene zaštite djece po državnim organima neće se populacija i narodno zdravlje poboljšati, nego će biti u stalnom opadanju. Zaštita djece valja da postane glavnim dijelom socijalne higijene.«[18] Govori o budućim ustanovama za zaštitu dojenčadi, uredbama koje će zaštititi djecu danu na dojenje, o obvezi poslodavca koji zapošljava više od 30 žena da uredi odgovarajuću prostoriju gdje će zaposlene majke moći za vrijeme rada držati i dojiti svoju dojenčad i malu djecu i zahtijeva da se »ne smije uzeti u posao ženska osoba 4 tjedna prije i 6 tjedana poslije poroda«. Zanimljivo je da se, prema Štamparu, 70 godina prije Konvencije o pravima djeteta, zakonska osnova zaštite djece i mladeži odnosi na djecu do 18 godina. Predviđeni su i dječji domovi i dječje kolonije za djecu koja se smještaju izvan domova u obiteljima. Od postojećih ustanova spominje ferijalne kolonije u Hrvatskoj, dječji dom u Zagrebu i dječji ambulatorij s davanjem zdravog mlijeka, nahodišta u Dalmaciji. Štampar zaključuje da je prošlo vrijeme kada su ustanove za skrb o djeci nastajale po privatnim inicijativama i dobrotvornim zakladama, već je vrijeme da tu ulogu preuzme država jer se kapital uložen u narodno zdravlje najbolje isplati. Nakon Prvoga svjetskog rata otvorene su mnogobrojne ustanove koje su uz veliki osobni utjecaj Andrije Štampara na području Kraljevine Jugoslavije značajno djelovale na narodno zdravlje. Ostvareni su općenito bolji uvjeti života iako ne bez potresa kao što je bila kriza 30-ih godina te ponovni početak svjetskog rata, koji je doveo do velikih razaranja i pogoršanja socijalnih i drugih uvjeta života. Nakon završetka Drugoga svjetskog rata značajan napredak na ovom području ostvaren je u razdoblju bivše Jugoslavije.

U vrtlozima političkih i gospodarstvenih mijena koje nisu mimoilazile Hrvatsku vrijednosti i uzroci smrtnosti dojenčadi su se mijenjali. Tomu pridonose brojni socijalni činitelji: bolji uvjeti stanovanja, bolja prehrana, higijena i sanitacija, viši stupanj obrazovanja, promijenjen društveni položaj žene, društvena skrb o djeci. Značajne su i promjene uže vezane uz zdravstvo: bolja organizacija, organiziranje dispanzera za žene i trudnice, dispanzera za dojenčad i malu djecu, rađanje uz stručnu pomoć – najčešće u rodilištima, odgovarajuća obrazovanost osoblja, bolja opremljenost zdravstvenih ustanova, primjena suvremenih medicinskih dostignuća kao što su pronalazak antibiotika, cijepljenje, intenzivna skrb tijekom trudnoće, poroda, a po potrebi i poslije posebno za nedonoščad i vitalno ugroženu novorođenčad.[19]

Uzroci dojenačkih smrti u Hrvatskoj danas ne razlikuju se od uzroka dojenačkih smrti u razvijenim zemljama. Među najznačajnije rizike za nastanak smrti u neonatalnom razdoblju ubrajaju se uranjeni porod, niska porodna težina, neodgovarajuća antenatalna, intranatalna i postpartalna zdravstvena skrb, brojne značajke od strane majke (biološke osobine, dob, bolesti, rizična ponašanja, materijalni i obrazovni status), višeplodna trudnoća i drugi.[20–22] Visoka zastupljenost ovakvih rizika u našoj populaciji vidljiva je iz strukture osnovnih uzroka dojenačkih smrti po skupinama bolesti za 1999. g. godinu gdje nalazimo da je zbog određenih patoloških stanja vezanih uz trudnoću ili porod (»Određena stanja nastala u perinatalnom razdoblju«) umrlo 54,3% od ukupno umrle dojenčadi.[23] Sljedeća skupina bolesti su »Kongenitalne malformacije, deformiteti i kromosomske abnormalnosti« u udjelu od 31,1%; ostale skupine bolesti sudjeluju u ukupnoj dojenačkoj smrtnosti sa svega 14,6%. Treće mjesto zauzimaju »Simptomi, znakovi i abnormalni klinički i laboratorijski nalazi neuvršteni drugamo« među kojima je najznačajniji sindrom iznenadne dojenačke smrti (dojenačka smrt nepoznatog uzroka) u udjelu od 5,7%, slijede »Ozljede, trovanja i neke druge posljedice vanjskih uzroka« s 2,3%, bolesti dišnog sustava u udjelu od 1,7% (najčešće upala pluća) i zarazne bolesti 1,1%.

Rasprava

Smrtnost dojenčadi osjetljiv je i vrijedan pokazatelj zdravstvenog stanja, ali i opće socijalno-gospodarstvene situacije u društvu. To je područje u kojem su gotovo u cijelom svijetu ostvareni značajni pozitivni pomaci, osobito u drugoj polovici dvadesetog stoljeća. Analize uzroka i kretanja predmetom su istraživanja mnogobrojnih znanstvenih i stručnih radova koji opisuju situaciju u prošlosti, ali isto tako i u sadašnjosti. Studija smrtnosti dojenčadi u Švedskoj krajem 19. i početkom 20. stoljeća pokazuje da se smrtnost dojenčadi i djece u Švedskoj gotovo prepolovila u razdoblju od 1885. do 1910. godine, ali značajno veći pad ostvaren je ako su majke iz gornjih i srednjih slojeva društva.[24] Takve nalaze potvrđuje i novije švedsko istraživanje u kojem su uspoređene dvije grupe majki različitog socijalnog položaja te je nađeno da 1976. godine gotovo da i nije bilo razlike u dojenačkoj smrtnosti između uspoređivanih grupa, ali 1981. i 1986. godine, iako je smanjena smrtnost u obje grupe, smanjenje je veće u privilegiranoj grupi.[25] Podaci za Hrvatsku za 1951. i 1952. godinu razvrstavaju umrlu dojenčad prema socijalnim kategorijama te je vidljivo da grupa »službenici i namještenici« koja opisuje položaj roditelja ima 27% nižu dojenačku smrtnost nego grupe »radnici i poljoprivrednici«.[12] Istraživanje iz Norveške koje se bavi utjecajem obrazovnog statusa majke na postneonatalnu smrtnost dojenčadi pokazuje da u 60-im godinama (1968–1971) ta razlika nije nađena, u drugom ispitivanom razdoblju (1978–1981) nađena je razlika za prvorođeno dijete, dok je u trećem ispitivanom razdoblju (1989–1991) nađena razlika u postneonatalnom preživljavanju između djece niže i više obrazovanih majki bez obzira na red rođenja. Nađena je rastuća inverzija odnosa školovanja majke i smrtnosti dojenčadi, što bi moglo upućivati da rastuće blagostanje nije zahvatilo sve segmente društva.[26] U većini zemalja u razvoju nađeno je značajno smanjenje smrtnosti dojenčadi tijekom 90-ih godina prošlog stoljeća. Značajne činitelje u tom procesu možemo svrstati u pet kategorija: značajke fertiliteta; stanje uhranjenosti, dojenje i prehrana dojenčadi; korištenje zdravstvene službe za majke i djecu; zdrav okoliš i socioekonomski status.[27] Države s najvećim smanjenjem smrtnosti u navedenom razdoblju bilježe značajna poboljšanja

u većini spomenutih kategorija. Studija potvrđuje da su na smrtnost dojenčadi 90-ih godina utjecali mnogobrojni činitelji te da bi bila pogreška ako se buduće akcije koncentriraju samo na neke činitelje zanemarujući ostale. U odnosu na promijenjene uzroke smrtnosti dojenčadi u razvijenim zemljama zanimljivi su rezultati studije 36 država u razdoblju od 1950. do 1994.[28] Nađeno je da je u razmatranom razdoblju prosječno smanjenje smrtnosti dojenčadi iznosilo 68,8%. Dojenačka smrtnost uzrokovana kongenitalnim malformacijama smanjen je 33,4%. Anomalije srca i središnjega živčanog sustava uzrok su 48,9% svih kongenitalnih malformacija. Još je mnogo smrti uzrokovano zbog spine bifide koja se značajno može smanjiti preventivnim mjerama. Neke države Latinske i Srednje Amerike i Istočne Europe bilježe porast udjela kongenitalnih malformacija. U razdoblju od 1990. do 1994. godine dojenačka smrtnost uzrokovana kongenitalnim malformacijama u inverznom je odnosu s bruto nacionalnim dohotkom po glavi stanovnika. U isto vrijeme udio dojenačkih smrti zbog kongenitalnih malformacija u izravnoj je korelaciji s bruto nacionalnim dohotkom po glavi stanovnika. Kongenitalne malformacije imaju rastući udio u dojenačkoj smrtnosti u razvijenim i zemljama u razvoju. Poslije ujedinjenja dviju njemačkih država 1990. godine razlike u dojenačkoj smrtnosti dalje su se povećavale na štetu Istočne Njemačke do 1996. godine otkada dolazi do izjednačavanja, što se može najvećim dijelom pripisati poboljšanju perinatalne zaštite.[29] Osobito je poboljšano preživljavanje djece vrlo niske porodne težine. Preporuke su da se treba posebno posvetiti preventivnim mjerama budući da udio djece niske porodne težine raste. U najvažnije mjere osiguranja »zdravog početka života« spada smanjenje preranog rađanja i rađanja djece s niskom porodnom težinom koje nalazimo u gotovo 60% umrle dojenčadi u neonatalnom razdoblju, i u Hrvatskoj i u drugim zemljama. Nakon odgovarajuće antenatalne skrbi koja se temelji na provođenju osnovnih preventivnih postupaka za zaštitu majke i djeteta – broju i kvaliteti pregleda, rađanje u bolničkim rodilištima daljnji je preduvjet za nisku perinatalnu i dojenačku smrtnost.[30,31] Premda, istraživanje regionalnih razlika u dojenačkoj smrtnosti u Nizozemskoj nije moglo nađene razlike povezati s činiteljima vezanim za zdravstvenu zaštitu, ponajprije na utjecaj porođaja kod kuće koji je u Nizozemskoj prilično učestao.[32] U Sjedinjenim Američkim Državama od 1915. do 1997. godine smrtnost dojenčadi je smanjena za 90%, a smrtnost majki 1900–1997. godine za 99%. Tom značajnom smanjenju pridonijeli su intervencije u okolišu, poboljšanje prehrane, napredak kliničke medicine, bolje otkrivanje i liječenje bolesti, porast obrazovnog nivoa i poboljšan životni standard.[33] Podaci za SAD upućuju na značajno smanjenje smrtnosti djece niske porođajne težine u zadnja dva desetljeća dvadesetog stoljeća kao glavni razlog ukupnog smanjenja smrtnosti dojenčadi, iako se nalaze rasne razlike u smislu boljeg preživljavanja djece bijelaca.[34] Kao težinu ispod koje umire više od 50% djece, unutar prvog mjeseca života, autori navode 696 grama za djecu bijelaca i 673 grama za djecu Afroamerikanaca. Japan već desetljećima prednjači u niskoj dojenačkoj smrtnosti koja je npr. 1991. bila 4/1000 živorođenih, što je bila najniža vrijednost na svijetu. Činitelji koji utječu na tako nisku smrtnost dojenčadi su, među ostalim, opća upotreba »Boshi Kenko Techo« (zdravstvena knjižica majke i djeteta), univerzalni pristup zdravstvenoj zaštiti, visoka pismenost stanovništva koje spremno traži liječnički savjet, potpora cijele zajednice trudnicama i djeci, javnozdravstvena edukacija i vrhunske medicinske mogućnosti.[35] Osim već dobro poznatog utjecaja socijalno-ekonomskih čimbenika kao što su školska sprema, dohodak obitelji, radni uvjeti, zanimanje, uvjeti stanovanja, zdravstveno osiguranje, danas se sve više spominje i važan utjecaj raznih, velikim dijelom socijalno uvjetovanih oblika zdravstveno rizičnog ponašanja žene na ishod poroda. Zanimljivi su i rezultati o vezi porodnog dopusta i smrtnosti dojenačadi koji pokazuju da plaćeni porodni dopust djeluje na smanjenje smrtnosti dojenčadi, posebno na postneonatalnu smrtnost (npr. nesreće) i predstavlja isplativu metodu poboljšanja zdravlja djece.[36]

Zaključno možemo reći da je u proteklom razdoblju od 125 godina u kojem pratimo podatke o dojenačkoj smrtnosti u Hrvatskoj ostvaren značajan uspjeh u njegovu sniženju iako je zadnjih godina to sniženje manje od očekivanoga te bolje rezultate imaju neke tranzicijske zemlje koje su krenule s lošijih pozicija, a zadnjih godina imaju izjednačenu smrtnost dojenčadi s Hrvatskom. Postoje značajne međužupanijske razlike, ali potrebna je detaljnija analiza da bi se mogli donositi zaključci za razdoblje od 1991. do danas s obzirom na to da u županijama s malim brojem poroda svaki pojedini slučaj dojenačke smrti značajno utječe na stopu smrtnosti. Pitanje je i je li moguće daljnje sniženje smrtnosti dojenčadi u odnosu na danas u svijetu dostignute najniže vrijednosti s obzirom na to da je broj smrti koje je moguće spriječiti vrlo nizak osobito u neonatalnom razdoblju.[37] Razmatrajući suvremene uzroke smrtnosti dojenčadi, a koji su uzrok smrti dojenčadi i u našoj zemlji kao i u ostalim razvijenim sredinama treba istaknuti da je teško odijeliti utjecaj pojedinih rizičnih činitelja socijalno-gospodarske od onih biološke i medicinske naravi. Težina mogućeg djelovanja činitelja ugroženosti, odnosno njihovo vrednovanje ostaju ključni, neriješeni problem, jer isti događaji u jednog djeteta dovode do smrti, u drugoga će uzrokovati teško i trajno oštećenje, a uvijek će biti i djece na koje rizični činitelji neće djelovati. Prema Planu i programu mjera zdravstvene zaštite iz osnovnog zdravstvenog osiguranja (NN 30/02) objavljenom 26. ožujka 2002. godine, u svrhu prevencije dojenačkih smrti i evaluacije zdravstvenog stanja djece propisano je »praćenje razina i uzroka smrti djece u perinatalnom i dojenačkom razdoblju te analiza zdravstvenog stanja djece korištenjem dostupne dokumentacije iz primarne i bolničke razine zdravstvene zaštite te mortalitetne statistike«.[38] Svaki tim primarne zdravstvene zaštite je obvezan voditi evidenciju i izvješćivati o svom radu prema postojećim zakonskim propisima. Međutim, evidencija i izvješćivanje bi trebali poslužiti i samim timovima koji provode zaštitu u ocjeni zdravstvenog stanja populacije koja je u njihovoj skrbi, kao i za planiranje specifičnih mjera zaštite, ovisno o zdravstvenim problemima svojih osiguranika.

U svrhu sprječavanja »izbježivih« dojenačkih smrti bilo bi korisno slijediti primjere dobre prakse koji su zaživjeli u nekim zemljama s vidljivim rezultatima u smanjenju smrtnosti npr. primjena klasifikacije »NICE« (Neonatal and intrauterine death classification according to etiology).[39] Na razini zavoda za javno zdravstvo, čija je uloga skrb o zdravstvenom stanju stanovništva na području za koje su nadležni, trebalo bi osnovati stručna povjerenstva u čijem su sastavu svi stručnjaci koji sudjeluju u skrbi za majku i dijete – od ginekologa, pedijatra, specijalista ili doktora opće medicine i patronažne sestre do bolničkih porodničara, neonatologa, pedijatara te epidemiologa, javnozdravstvenih specijalista i patologa. Njihova uloga bi bila da na nekoliko godišnjih sastanaka analiziraju svaku perinatalnu i dojenačku smrt na svom području, utvrde uzroke i u slučajevima »izbježivih« smrti predlože stručne smjernice koje će pridonijeti njihovu smanjenju. Upravo ovakvi sastanci u susjednoj su Sloveniji pridonijeli padu dojenačkih smrti na razinu najrazvijenijih europskih država (Slovenija 4,25/1000 živorođenih 2001. godine; EU prosjek 4,89/1000 1999. godine).[40]

LITERATURA

1. Health for all. List of Statistical Indicators. Regional Office for Europe. World Health Organisation, Copenhagen, 1993.
2. *Swaroop S.* Introduction to Health statistics, E&S Livingstone, Ltd. Edinburgh and London1960.

3. *Luković G*. Mortalitet dojenčadi u SR Hrvatskoj (doktorska disertacija). Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, 1963.
4. Statistički ljetopis za godinu 1874. Statistički ured Kraljevine Dalmacije, Hrvatske i Slavonije zemaljske vlade, Zagreb 1876.
5. *Zoričić M.* Nekoji rezultati statistike poroda i pomora god. 1894. u gradovih Hrvatske i Slavonije. Liječnički vjesnik 1895; 17:225–34.
6. *Švarc Ž.* O pomoru djece u gradu Zagrebu. Liječnički vjesnik 1904;26: 7–15.
7. *Bogić G.* Statistika rađanja i umiranja odojčadi u Hrvatskoj i Slavoniji za vreme od 1909. Do 1919. Godine. Ministarstvo narodnog zdravlja, Beograd 1921.
8. Statistički godišnjak kraljevina Hrvatske i Slavonije 1906–1910. Kraljevski zemaljski statistički ured u Zagrebu, Zagreb 1917.
9. Mjesečni statistički izvještaji, Godina XVII 1915, Kraljevski zemaljski statistički ured u Zagrebu, Zagreb 1916.
10. Statistički godišnjak 1930–1940. Opšta državna statistika Beograd 1933–1941.
11. Demografska statistika 1956. do 1958. Savezni zavod za statistiku, Beograd 1959. i 1960.
12. Vitalna statistika za 1950. do 1955. Savezni zavod za statistiku, Beograd 1955. do 1957.
13. Statistički godišnjak Republike Hrvatske 1990. Republika Hrvatska, Republički zavod za statistiku, Zagreb 1991.
14. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 1999. godinu. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb 2001.
15. Health for all Statistical Database. Regional Office for Europe. World Health Organisation, Copenhagen, 2001.
16. *Pirc B.* Opadanje stanovništva u Slavoniji, Štamparija Centralnog higijenskog zavoda, Beograd 1931.
17. *Marković R*. Nacrt zakona za zaštitu djece, koju za plaću odhranjuju hranitelji u kraljevinama Hrvatskoj i Slavoniji. Liječnički vjesnik 1904;26: 15–20.
18. *Štampar A*. Zaštita djece u Kraljevstvu Srba, Hrvata i Slovenaca. Liječnički vjesnik 1919; 41:381–3.
19. *Gjurić G.* Zdravstvena zaštita dojenčadi. Liječ Vjesn 1991; 113:129–32.
20. *Težak-Benčić M.* Rizični faktori niske porođajne težine. Doktorska disertacija. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 1988.
21. *Scheiner AP, Sexton ME*. Prediction of developmenal outcome using a perinatal risk inventory. Pediatrics 1991; 88:1135–43.
22. *Roos G, Lipper EG, Auld PAM.* Educational status and school related of very low birthweight premature children. Pediatrics 1991; 88: 1125–33.
23. *Rodin U.* Perinatalni mortalitet u Republici Hrvatskoj u 1999. godini. Gynaecol Perinatal 2000;9(suppl 2):112–7.
24. *Burstrom B, Bernhardt E*. Social differentials in the decline of child mortality in nineteenth century Stockholm. European Journal of Public Health 2001;11(19):29–34.
25. *Ericson A, Eriksson M, Kallen B, Zetterstrom R.* Secular trends in the effect of socio-economic factors on birth weight and infant survival in Sweden. Scandinavian Journal of Social medicine. 1993;21(1):10–6.
26. *Arntzen A, Moum T, Magnus P, Bakketeig LS.* The association between maternal education and postneonatal mortality. Trends in Norway, 1968–1991. International Journal of Epidemiology. 1996;25(3):578–84.
27. *Rutstein SO.* Factors associated with trends in infant and child mortality in developing countries during the 1990s. Bulletin of the World Health Organization.2000; 78(19):1256–70.
28. *Rosano A, Botto LD, Botting B, Mastroiacovo P.* Infant mortality and congenital anomalies from 1950 to 1994: an international perspective. Journal of Epidemiology and Community Health 2000;54(9):660–6.
29. *Nolte E, Brand A, Koupilova I, Mckee M.* Neonatal and postneonatal mortality in Germany since unification. Journal of Epidemiology and Community Health.2000;54(2):84–90.
30. *Dražančić A.* Antenatalna skrb i perinatalni pomor. Gynaecol Perinatol 1998;7(2):49–54.
31. *Kuvačić I.* Nadzor majke i čeda u porodu. Liječ Vjesn 1991;113:125–8.
32. *Treurniet HF, Looman CW, van der Maas PJ, Mackenbach JP.* Regional trend variatons in infant mortality due to perinatal conditions in the Netherlands. Europen Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology. 2000;91(1):43–9.
33. *Anonymous.* Healthier mothers and babies. Morbidity and Mortality Weekly Report.1999; 48(38): 849–58.
34. *Alexander GR, Tompkins ME, Allen MC, Hulsey TC.* Trends and racial differences in birth weight and related survival. Maternal and Child Health Journal. 1999;3(2):71–9.
35. *Leppert PC.* An analysis of the reasons for Japan's low infant mortality rate. Journal of Nurse-Midwifery. 1993;38:353–7.
36. *Ruhm CJ.* Parental leave and child health. Journal of Health Economics 2000;19(6):931–60.
37. *Philip AG.* Neonatal mortality rate: is further improvement possible? Journal of Pediatrics. 1995;126(3):427–33.
38. Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske. Plan i program mjera zdravstvene zaštite iz osnovnog zdravstvenog osiguranja. Narodne novine Zagreb 30/02, 2002 Mart 26; 1551.
39. *Serenius F, Winbo I, Dahlquist G, Kallen B.* Regional Differences in Stillbirth and Neonatal Death Rate in Sweden with a Cause of Death Specific Analysis. Acta Paediatrica. 2001;90(9):1062–7.
40. Health for all Statistical Database. Regional Office for Europe. World Health Organisation, Copenhagen, 2002.

NAVIKA PUŠENJA DJELATNIKA U ZDRAVSTVU KOPRIVNIČKO KRIŽEVAČKE ŽUPANIJE – USPOREDNA STUDIJA 1998. I 2002.

SMOKING HABITS AMONG HEALTH STAFF IN THE COUNTY OF KOPRIVNICA-KRIŽEVCI – COMPARATIVE STUDY 1998 AND 2002

DAVORKA GAZDEK, LUKA KOVAČIĆ*

Deskriptori: Pušenje – epidemiologija; Zdravstveno osoblje – statistički podaci

Sažetak. Istraživanjem se ispitivala navika pušenja djelatnika u zdravstvu svih zdravstvenih ustanova Koprivničko-križevačke županije s ciljem utvrđivanja prevalencije. Prvo istraživanje o navici pušenja učinjeno je 1998. kako bi se dobili podaci o navici pušenja, a drugo istraživanje provedeno je 2002. s ciljem utvrđivanja trenda kretanja navike pušenja. Ispitivanje je provedeno anonimnom anketom svih osoba zaposlenih u zdravstvenim ustanovama Županije. Na anketu je 1998. odgovorilo 508 osoba (44%), a 622 osobe (50%) 2002. godine. U odnosu na profesiju zaposlenih, na anketu je odgovorilo 49 (53) % liječnika, 24 (43) % stomatologa, 7 (9) % farmaceuta, 53 (58) % medicinskih sestara te 28 (37) % administrativno-tehničkog, nezdravstvenog osoblja. Podaci u zagradi odnose se na 2002. godinu. Ispitivanje je pokazalo da je, od svih zaposlenih, pušača bilo 34% 1998.,

* **Zavod za javno zdravstvo Koprivničko-križevačke županije** (Davorka Gazdek, dr. med.), **Škola narodnog zdravlja »Andrija Štampar«** (prof. dr. sc. Luka Kovačić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. D. Gazdek, Zavod za javno zdravstvo Koprivničko-križevačke županije, Florijanski trg 4, 48 000 Koprivnica

Primljeno 20. rujna 2002., prihvaćeno 10. srpnja 2003.

a 31% 2002. Prestalo je pušiti (bivši pušači) 17% 1998. i 17% 2002., a onih koji nikada nisu pušili bilo je 48% 1998. i 52% 2002. Iako se svakodnevno govori o štetnosti pušenja i posljedicama, te se poglavito od osoblja u zdravstvu očekuje da svojim ponašanjem pokažu osviještenost i informiranost, podaci ovog istraživanja pokazuju da je smanjenje broja pušača među zaposlenima u zdravstvenim ustanovama vrlo sporo.

Descriptors: Smoking – epidemiology; Medical staff – statistics and numerical data

Summary. The study examined smoking habits among health care workers of all health institutions in the County of Koprivnica-Krizevci with the aim of establishing the prevalence. The first research of smoking habits was done in 1998 in order to get basic data about smoking habits, and the second research was carried out in 2002 with the aim of establishing a trend of smoking habits. An anonymous qestionnaire was given to all employees of all health institutions in the County. It was answered by 508 persons (44%) in 1998 and by 622 persons (50%) in 2002. As far as profession is concerned, 49 (53) % of those who answered the questionnaire were doctors, 24 (42) % dentists, 7 (9) % pharmacists, 53 (58) % were professional nurses and 28 (37) % administrative-technical non-health professionals. The data in parentheses are for 2002. The survey showed that of all employees who answered the questionnaire 34 % in 1998 were smokers and 31% in 2002, while 17 % were ex-smokers (1998 and 2002) and 48% in 1998 and 52 % in 2002 have never been smokers. Although the damage of smoking and consequences is a matter of every day talk about, and the employees of health institutions are the first expected to set an example to become aware and informed, the data of this research showed that the decrease of prevalence of smokers among health care workers is very slow.

Liječ Vjesn 2004;126:6–10

Svjetska je znanost posljednjih desetljeća otkrila i dokazala štetno djelovanje pušenja duhana, no, unatoč tomu, tendencija smanjenja pušenja ne zadovoljava.

Svjetska zdravstvena organizacija procjenjuje da danas u svijetu puši oko 1,1 milijarde ljudi, a da godišnje umiru 3 milijuna ljudi od posljedica pušenja. Na području Europe 1,3 milijuna ljudi umiru zbog posljedica pušenja. Svakodnevno puši oko 30% odraslog svjetskog stanovništva, a ako se takva tendencija nastavi, prema procjeni Svjetske zdravstvene organizacije, pušenje će 2020. odnositi godišnje oko 10 milijuna ljudi.[1–4]

U Hrvatskoj se računa da ima oko milijun i šesto tisuća pušača, a da od posljedica pušenja prerano umre 12 do 15 tisuća ljudi.[5–7]

Jedan od prvih podataka o rasprostranjenosti navike pušenja u Hrvatskoj nalazimo u istraživanju Kulčara i suradnika koji su u okviru terenskog epidemiološkog istraživanja psihoza u Hrvatskoj od 1969. do 1972. prikupili podatke i o pušenju. Ispitivanje je bilo provedeno na reprezentativnom uzorku koji su činile 23 754 osobe u dobi od 20 do 64 godine, a pokazalo je da je pušača, u toj dobi, od 54% do 60%, a pušačica od 7% do 12%.[8] Noviji podaci pokazuju da 34,1% muškaraca i 26,6% žena u dobi od 18 do 65 godina u Hrvatskoj redovito puši.[9]

Postoje istraživanja u kojima se prati povezanost pušenja i pojedinih bolesti te nekoliko koja prate rasprostranjenost pušenja u školske djece.[10–15]

O rasprostranjenosti pušenja ili nepušenja među djelatnicima u zdravstvu nema mnogo podataka. Osim u jednom istraživanju, u svima ostalima nađena je visoka prevalencija pušača. Dvije ankete provedene u zagrebačkim bolnicama pokazuju da je 1981. godine pušilo 45,4%, a 1990. godine 48,02% zdravstvenih djelatnika.[16,17] Istraživanje na slučajnom uzorku od 78 liječnika iz tri zagrebačke ustanove koje je provedeno 1988. pokazalo je da je 32,1% liječnika pušača.[18]

Najnovije istraživanje pronađeno u literaturi o rasprostranjenosti pušenja među liječnicima članovima Hrvatskoga liječničkog zbora je ono iz 1999. godine. Rezultati toga istraživanja pokazali su da je 13% liječnika pušača, 28% bivših pušača, a da je 59% liječnika koji nikada nisu pušili. Na anonimnu anketu odgovorilo je 1687 (25%) liječnika.[19]

U istom se članku spominje nekoliko istraživanja, provedenih u zadnjih desetak godina, o navici pušenja zdravstvenih djelatnika. Prevalencija za pušače bila je od 31,5% do 44%.[19]

Program kontrole pušenja Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) od 1997. do 2001. pokazuje da su 30% odraslih Europljana pušači (38% muškaraca i 24% žena), da puši 34% zapadnoeuropskih muškaraca, a 47% istočnoeuropskih, dok je 25% Zapadnoeuropljanki pušačica u usporedbi s 20% Istočnoeuropljanki.[1,20] Istraživanje koje je provedeno u SZO 1995. i 1996. o navici pušenja u općoj populaciji pokazuje da je ona za većinu zemalja Europe viša od 30% za muškarce i nešto niža za žene. Izuzetno je visoka prevalencija (viša od 40%) kod muškaraca u Španjolskoj, Bugarskoj, Grčkoj, Mađarskoj i Švicarskoj, a najniža prevalencija pušača je u Švedskoj, Finskoj i Velikoj Britaniji (ispod 20%). Švedska je jedina zemlja Europe koja ima paradoks, a taj je da ima više pušačica.[1,21]

Navika pušenja zdravstvenih djelatnika u pojedinim zemljama Europe je različita. Vrlo je visoka prevalencija (iznad 30%) u Italiji, Francuskoj, Španjolskoj, Danskoj, Rumunjskoj, Grčkoj i Češkoj.[22–31] Ispod 30% imaju Belgija i Mađarska.[32,33] Do najvećeg smanjenja broja pušača među zdravstvenim djelatnicima došlo je u Finskoj, Austriji i Velikoj Britaniji (na manje od 10%).[34–36]

Europski forum liječničkih društava i Svjetska zdravstvena organizacija donijeli su preporuke o prestanku pušenja zdravstvenih djelatnika pušača i uključivanju članova europskih liječničkih društava u sustavno suzbijanje pušenja duhana. Od zdravstvenih djelatnika pušača očekuje se da prestanu pušiti ne samo zbog dobro poznatih razloga štetnosti duhana na njihovo zdravlje i zdravlje njihovih obitelji već i zbog medicinskih etičkih načela. Zdravstveni djelatnici trebaju biti najbolje obaviješteni o štetnosti pušenja te primjerom pokazati svoju osviještenost.[2]

Tijekom mjeseca lipnja 1998. godine provedeno je preliminarno anketno istraživanje o navici pušenja djelatnika u zdravstvu svih zdravstvenih ustanova Koprivničko-križevačke županije u namjeri da dobijemo uvid u proširenost navike pušenja, a tijekom mjeseca veljače 2002. godine ponovljena je anketa s ciljem utvrđivanja trenda kretanja navike pušenja među zdravstvenim i nezdravstvenim djelatnicima zaposlenim u zdravstvenim ustanovama.

Za razliku od razmjerno opsežne inozemne literature, o ovoj problematici u Hrvatskoj gotovo da i nema relevantnih podataka, bar ne takvih koji bi bili lako dostupni u indeksiranim bazama podataka (MEDLINE ili SOCIAL SCIENCE INDEX).

Ispitanici i metode rada

Ispitivanje je u oba istraživanja provedeno anonimnom anketom svih zaposlenih u zdravstvenim ustanovama Koprivničko-križevačke županije. Kao broj svih zaposlenih uzimao se broj zaposlenih na posljednji dan mjeseca u kojem se provodila anketa. Na dan 30. lipnja 1998. bilo je 1154-ero, a 28. veljače 2002. 1244-ero ukupno zaposlenih. Na anketu je 1998. odgovorilo 44%, a 2002. 50% ukupno zaposlenih.

Ankete su podijeljene na dva načina: poštom ili direktnim uručivanjem, a ponovni upit onih koji prvi put nisu odgovorili nije bilo moguće tražiti jer je anketa bila anonimna.

U bolnici su anketni upitnici bili ostavljeni u zajedničkim prostorijama po svim odjelima, prema ukupnom broju zaposlenih na tim odjelima, da bi bili skupljeni nakon sedam dana. Po istom principu podijeljene su ankete po domovima zdravlja. U sve ambulante, ustanove zdravstvene njege te ljekarne, na području Koprivničko-križevačke županije, anketni upitnici poslani su poštom.

Zaposlene u zdravstvenim ustanovama podijelili smo na zdravstvene i nezdravstvene djelatnike. U zdravstvene djelatnike uključili smo liječnike, stomatologe, farmaceute i medicinske sestre, a ubrojeni su bili i suradnici s visokom stručnom spremom (psiholozi i drugi). Administrativno-tehničko osoblje činilo je grupu nezdravstvenih djelatnika.

Ispitanici su se dijelili u nepušače i pušače. Nepušači su bili razvrstani u dvije skupine: one koji nikada nisu pušili i one koji su prestali (ne puše bar 14 dana). Pušači su sve osobe koje su se izjasnile da puše povremeno ili svakodnevno makar i jednu cigaretu na dan.

Pitanja su se odnosila samo na pušenje cigareta, a njih su sastavili autori želeći dobiti uvid o statusu pušač-nepušač, koliko se cigareta na dan puši, kada se počelo pušiti, je li se pokušalo prestati pušiti i kada se prestalo pušiti, jesu li zdravstveni ili nezdravstveni djelatnici, koje stručne spreme i u kojoj zdravstvenoj ustanovi rade.

Rabljene su deskriptivne metode istraživanja za utvrđivanje prevalencije pušača i nepušača.

Rezultati

Podaci su obrađeni s ciljem dobivanja odgovora na nekoliko pitanja: kolika je prevalencija pušača i nepušača, ima li razlike u navici pušenja u nekim varijablama (zdravstvenih i nezdravstvenih djelatnika, doktora i medicinskih sestara) te postoji li razlika u tendenciji navike pušenja s obzirom na dvije vremenske točke (1998. i 2002.).

Na anketu je odgovorilo 508 osoba 1998. i 622 osobe 2002. godine. To je bilo 44% svih zaposlenih u svim zdravstvenim ustanovama Koprivničko-križevačke županije 1998. i 50% 2002. Anketirano je bilo 51% (1998.) i 53% (2002.) zdravstvenih djelatnika te 28% (1998.) i 37% (2002.) nezdravstvenih djelatnika. Na tablici 1. prikazane su anketirane osobe te njihov udio u odnosu na zanimanje.

Od 508 anketiranih osoba 1998. godine, njih 334 (66%) izjasnilo se da su nepušači, a 174 (34%) da su pušači. U istraživanju provedenom 2002. godine, od 622 osoba koje su bile anketirane, njih 427 (69%) izjasnilo se da su nepušači, a 195 (31%) da su pušači.

Na tablici 2. prikazani su ispitanici u odnosu na tri skupine, s obzirom na stanje pušenja: na one koji nikada nisu pušili, one koji su prestali pušiti (bivše pušače) i pušače.

Godine 1998. bilo je anketirano 407 zdravstvenih i 97 nezdravstvenih djelatnika (4-ero njih se nije izjasnilo ni za jednu grupu). Nađeno je da su od 407 zdravstvenih djelatnika, njih 136 (33%) bili pušači, a 74 (18%) bivši pušači. Od 97 nezdravstvenih djelatnika, njih 38 (39%) bili su pušači, a 14 (14%) bivši pušači.

Novo istraživanje provedeno je u veljači 2002., tri i pol godine nakon prvoga. Te 2002. godine bilo je anketirano 492-je zdravstvenih i 121 nezdravstveni djelatnik (9 ih nije odgovorilo na to pitanje). Od 492 zdravstvena djelatnika, njih 148 (30%) izjasnilo se da su pušači, a 95 (19%) da su bivši pušači. Od 121 nezdravstvenog djelatnika, 43 (36%) ih puši, a 12 (10%) je prestalo.

Posebno su nas interesirali liječnici i medicinske sestre (više i srednje stručne spreme). Kako se vidi iz tablice 3, na anketu provedenu 1998. odgovorila su 92 liječnika. Njih 49 (53%) bili su oni koji nikada nisu pušili, 17 (19%) njih je prestalo pušiti, a još ih je 26 (28%) bilo pušača. Među medicinskim sestrama, i to više stručne spreme, bilo je 46 anketiranih, a od toga 24 (53%) ih nikada nije pušilo, 7 (15%) ih je prestalo pušiti, dok ih je 15 (32%) još pušilo. Bilo je anketirano 250 sestara srednje stručne spreme. Njih 112 (45%) nikada nije pušilo, 47 (19%) su bivše pušačice, a 91 (36%) ih puši.

Tablica 1. *Prikaz svih anketiranih u odnosu na zanimanje i stručnu spremu, prema ukupnom broju zaposlenih u zdravstvenim ustanovama u Koprivničko-križevačkoj županiji*

Table 1. *Survey of respondents in relation with their profession and qualifications of all employed in health institutions of the County of Koprivnica-Krizevci*

Godina Year	Zdravstveni djelatnici/Health professionals						Ukupno zdravstveni djelatnici Total health professionals	Nezdravstveni djelatnici Non-health professionals	Sveukupno Total
	Liječnici Doctors	Stomatolozi Dentists	Farmaceuti Pharmacists	Ostali s VSS Others with college education	Medicinske sestre Nurses VŠS	Medicinske sestre Nurses SSS			
1998. (na 30. lipnja) (June 30)	92 (53%)	10 (24%)	2 (9%)	7 78%)	46 (47%)	250 (55%)	407 (51%)	97 (28%)	508 (44%)
2002. (na 28. veljače) (February 28)	98 (49%)	20 (43%)	3 (7%)	6 (60%)	66 (64%)	299 (57%)	492 (53%)	121 (37%)	622 (50%)

Tablica 2. *Prikaz anketiranih u odnosu na prevalenciju onih koji nikada nisu pušili, bivših pušača i pušača*

Table 2. *Survey of respondents in relation to prevalence of those who never smoked, ex-smokers and smokers*

	Zdravstveni djelatnici/Health professionals				Nezdravstveni djelatnici/Non-health professionals				Svi anketirani/All respondents			
	Nikada pušili Never smoked	Bivši pušači Ex-smokers	Pušači Smokers	Ukupno Total	Nikada pušili Never smoked	Bivši pušači Ex-smokers	Pušači Smokers	Ukupno Total	Nikada pušili Never smoked	Bivši pušači Ex-smokers	Pušači Smokers	Ukupno Total
1998.	197 (49%)	74 (18%)	136 (33%)	407	45 (46%)	14 (14%)	38 (39%)	97	246 (48%)	88 (17%)	174 (34%)	508
2002.	249 (51%)	95 (19%)	148 (30%)	492	66 (54%)	12 (10%)	43 (36%)	121	320 (52%)	107 (17%)	195 (31%)	622

Tablica 3. *Prikaz anketiranih liječnika i medicinskih sestara u odnosu na prevalenciju onih koji nikada nisu pušili, bivših pušača i pušača*
Table 3. *Survey of respondents doctors and nurses in relation to prevalence of those who never smoked, ex-smokers and smokers*

	Liječnici/Doctors				Medicinske sestre (više stručne spreme) Nurses (college education)				Medicinske sestre (srednje stručne spreme) Nurses (high school education)			
	Nikada pušili Never smoked	Bivši pušači Ex-smokers	Pušači Smokers	Ukupno Total	Nikada pušile Never smoked	Bivše pušačice Ex-smokers	Pušačice Smokers	Ukupno Total	Nikada pušile Never smoked	Bivše pušačice Ex-smokers	Pušačice Smokers	Ukupno Total
1998.	49 (53%)	17 (19%)	26 (28%)	92	24 (53%)	7 (15%)	15 (32%)	46	112 (45%)	47 (19%)	91 (36%)	250
2002.	60 (61%)	15 (16%)	23 (23%)	98	30 (45%)	19 (29%)	17 (26%)	66	137 (46%)	57 (19%)	105 (35%)	299

Tablica 4. *Pušači prikazani u odnosu na broj popušenih cigareta na dan*
Table 4. *Smokers shown in relation with the number of smoked cigarettes per day*

Godina Year	Do 5 Up to 5	6–10	11–20	Više od 20 Over 20	Bez podataka No data	Ukupno Total
1998.	27 (16%)	30 (17%)	85 (49%)	27 (16%)	5 (3%)	174
2002.	18 (9%)	54 (28%)	106 (54%)	15 (8%)	2 (1%)	195

U anketi provedenoj 2002. od 98 anketiranih liječnika, njih 60 (61%) izjasnilo se da nikada nisu pušili, 15 (16%) da su bivši pušači, a 23 (23%) da su pušači. Medicinske sestre više stručne spreme, njih 66 anketiranih, izjasnile su se ovako: 30 (45%) nikada nije pušilo, 19 (29%) prestalo je pušiti, a 17 (26%) su pušači. Bilo je anketirano 299 sestara srednje stručne spreme. 137 (46%) od njih nikada nije pušilo, 57 (19%) prestalo je pušiti, a 105 (35%) su pušači.

Većina ispitanih počela je pušiti u srednjoj školi, njih 52,3%, nakon srednje škole 28,2%, u osnovnoj školi 5,4%, a 14,1% nije odgovorilo na to anketno pitanje.

Također je većina pušača pokušala prestati pušiti, njih 64,4% (1998.) i 62,1% (2002.). Zanimljivo je da je 40% osoba prestalo pušiti unutar 5 godina od provedene ankete 2002., a sljedećih 31% u periodu od 6 do 10 godina. To je nešto niži postotak nego u prvom istraživanju kada je u 5 godina prije istraživanja 1998. prestalo pušiti 49%, a u periodu od 6 do 10 godina 28%.

Ispitivanje je pokazalo da se prosječno puši 13 cigareta na dan.

Na tablici 4. prikazani su ispitanici u odnosu na broj popušenih cigareta na dan. Tako je pušača koji puše do 10 cigareta na dan (pola kutije) bilo 33% (1998.) i 37% (2002.), onih koji puše od pola do cijele kutije na dan (11–20 cigareta) bilo je najviše 49% (1998.) i 54% (2002.), a broj onih koji puše više od jedne kutije na dan prepolovio se i opao sa 16% (1998.) na 8% (2002.).

Rasprava

Pušenje je izuzetno važan zdravstveni problem pučanstva, a slobodno se može reći da je pušenje, danas, najopasniji uzročnik mnogih bolesti. Posljedice za zdravlje pojavljuju se nakon više godina pušenja, a od štetnog djelovanja duhana nije pošteđen gotovo ni jedan organski sustav.[2,4,37] Rizik od obolijevanja veći je ako je pušenje udruženo s drugim rizičnim čimbenicima, ponajprije s alkoholizmom i pretilošću.[38]

Važnu ulogu u prenošenju znanja o štetnim posljedicama pušenja imaju zdravstveni djelatnici, a nezdravstveni djelatnici u zdravstvu prvi su koji mogu pokazati uspješnost primjene toga znanja. Zato je bilo važno odrediti prevalenciju pušača i nepušača zdravstvenih i nezdravstvenih djelatnika zaposlenih u zdravstvu.

S obzirom na to da je anketa bila anonimna te se zato nije mogla ponovno uručiti onima koji nisu prvi puta odgovorili, bili smo zadovoljni 50%-tnim odazivom. Svjesni smo da bi rezultati mogli biti i drugačiji da je više osoba odgovorilo na anketu. Anketna pitanja odnosila su se samo na pušenje cigareta jer su drugi oblici pušenja u Hrvatskoj rijetki, što su pokazala ranija istraživanja.[8] Anketa je trebala biti kratka te zato nismo posebno definirali pojmove pušača, bivših pušača i nepušača, već smo prepustili anketiranim osobama da se same izjasne o svom statusu, da bismo naknadno, u skladu s preporukama SZO, razvrstali osobe u prikazane kategorije.[2]

Istraživanje navike pušenja svih zaposlenih u zdravstvenim ustanovama Koprivničko-križevačke županije pokazalo je da je prevalencija pušača 34% (1998.) i 31% (2002.), što je nešto više od procjene Svjetske zdravstvene organizacije po kojoj 30% odraslog stanovništva puši. [2] Ipak je to zamjetan pad prevalencije pušača u odnosu na 1970-e i 1980-e godine u Hrvatskoj kada su procjene govorile da je od 40 do 50% pušača.[8,16,17]

Indikatori koji podupiru evaluaciju trenda kretanja navike pušenja jesu broj bivših pušača i kretanje između bivših i sadašnjih pušača. [39] Da se broj pušača smanjuje iz godine u godinu, bilo bi vidljivo po tome što bi prevalencija onih koji nikada nisu pušili bila konstantna, prevalencija pušača bi padala, a prevalencija bivših pušača bi rasla. Ovo je istraživanje pokazalo da je broj bivših pušača konstantan u oba vremenska razdoblja (17%), da je opao broj pušača s 34% 1998. na 31% 2002. godine, a da je porastao broj nepušača s 48% 1998. na 52% 2002. godine. Dva su razloga koja su mogla dovesti do takvih rezultata: moguće je da među nepušačima ima određen broj i pušača i bivših pušača (onih koji puše ili su pušili povremeno i nesvakodnevno) jer nisu dobro odgovorili na anketno pitanje ili realno, nije došlo do promjene u navici pušenja.

Postoji različita navika pušenja unutar profesionalnih kategorija. Najviši postotak pušača je nađen kod administrativno-tehničkog osoblja, 39 (36)%, te među sestrama srednje stručne spreme, 36 (35) %, a najmanje pušača ima kod medicinskih sestara više stručne spreme, 32 (26) % te liječnika, 28 (23) %. Podaci u zagradama odnose se na 2002. godinu.

Zanimalo nas je ima li razlike u navici pušenja između zdravstvenih i nezdravstvenih djelatnika. Očekivali smo da bi među zdravstvenim djelatnicima moralo biti više nepušača i bivših pušača, a manje pušača nego u nezdravstvenih djelatnika. Također smo očekivali da ta razlika bude jasnija u ovom posljednjem istraživanju učinjenom 2002. godine. To se i potvrdilo. Među nezdravstvenim djelatnicima više je pušača i manje bivših pušača nego među zdravstvenim djelatnicima, ali je ta razlika, s obzirom na saznanja o štetnosti pušenja, premalena i trend smanjenja vrlo spor.

Prevalencija liječnika pušača u oba je istraživanja bila niža od procjene Svjetske zdravstvene organizacije za opću populaciju te od prevalencije u nekim zemljama.[1] Istraživanja su

pokazala da je prevalencija liječnika pušača u opadanju (s 28% 1998. na 23% 2002.) i to budi optimizam i nadu da će se takav trend nastaviti. Još veća razlika u smanjenju broja pušača zamijećena je u medicinskih sestara više stručne spreme u kojih se smanjio broj pušačica s 33% (1998.) na 26% (2002.), a povećao broj bivših pušačica s 15 % (1998.) na 29% (2002.).

I ovo je istraživanje pokazalo i potvrdilo da se najčešće počinje pušiti u srednjoj školi.[15,40]

Broj popušenih cigareta na dan proporcionalan je sa »strastvenošću« za cigaretom i ovisnošću te rakom pluća. Oni koji popuše do pola kutije cigareta na dan umjereni su pušači (engl. slight smokers), do jedne kutije su jaki pušači (engl. strong smokers), a oni koji puše više od jedne kutije su teški pušači (engl. heavy smokers).[4,22] Istraživanje je pokazalo da je 1998. bilo 33% umjerenih pušača, 49% jakih pušača i 16% teških pušača, koji popuše više od kutije cigareta na dan. Godine 2002. taj se odnos promijenio te je broj umjerenih pušača porastao s 33% na 37%, jakih pušača s 49% na 54%, ali je opao broj teških pušača za pola, sa 16% na 8%.

Ovo istraživanje je pokazalo da se u zdravstvenim ustanovama prosječno puši 13 cigareta na dan, što je nešto manje od svjetskog prosjeka koji iznosi 15 cigareta na dan.[1]

Većina ispitanika pušača pokušala je prestati pušiti: njih 64% 1999. i 62% 2002., što je u skladu s podacima nađenim u literaturi.[2,26,35,36] Ujedno je to pokazatelj da postoji osviještenost o štetnosti pušenja, ali da još nisu nađeni pravi mehanizmi koji bi omogućili ostvarenje te želje i smanjili prevalenciju pušača.

Zaključak

Pušenje je ovisnost. Prestati pušiti, zato, nije lako. To je dugotrajan proces čiji se rezultati mogu očekivati tek za nekoliko godina uz maksimalno aktiviranje svih subjekata u borbi protiv pušenja.

Istraživanje navike pušenja djelatnika u zdravstvu u Koprivničko-križevačkoj županiji prvo je u Županiji i učinjeno je s ciljem dobivanja osnovnih podataka o navici pušenja i trendu kretanja koja bi mogla poslužiti kao usporedba sličnim istraživanjima.

Ova su istraživanja pokazala da se broj pušača nije smanjio ili da se smanjuje nedovoljno brzo s obzirom na poznate činjenice o štetnosti pušenja i posljedicama za zdravlje. Liječnici i medicinske sestre više stručne spreme, ipak, izgleda prihvaćaju svoj dio odgovornosti za bolje zdravlje.

Borba protiv pušenja, za bolje zdravlje i kvalitetu života mora se nastaviti, a u toj borbi svi djelatnici u zdravstvu, a ponajprije liječnici, moraju odigrati važnu ulogu u širenju svijesti o štetnosti duhana i njegovim posljedicama te bi aktivno trebali sudjelovati na suzbijanju pušenja i na taj način pridonijeti poboljšanju zdravlja cijelog pučanstva.

Zahvala. Autori zahvaljuju 4f razredu godište 2001./2002. medicinskog usmjerenja Srednje škole u Koprivnici te osoblju zdravstvenih ustanova Koprivničko-križevačke županije za pomoć u prikupljanju podataka pri izradi ovog rada.

LITERATURA

1. WHO. Tobacco or Health: A global status report. WHO. Geneva 1997.
2. WHO. Guidelines for controlling and monitoring the tobacco epidemic. WHO. Geneva 1998.
3. WHO. Health 21-Health for all in the 21st century: European Health for All. Series No 6. WHO. Geneva 1999.
4. WHO. The World Health Report 1999: Making a Diference. Who. Geneva 1999.
5. *Šimunić M.* Umire li zaista petina našeg pučanstva zbog pušenja? Liječ Vjesn 1993;115:185–8.
6. *Šimunić M.* Zašto (ne) pušiti?: Priručnik za suzbijanje pušenja. 4. izd. Vlast. nakl. Zagreb 2000.
7. *Hrabak-Žerjavić V.* Pušenje kao čimbenik rizika za razvoj bolesti srca i krvnih žila. Zbornik radova: Promicanje zdravlja u hrvatskom pučanstvu. Ministarstvo zdravstva RH, Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje, Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Zagreb 1999.
8. *Kulčar Ž, Kovačić L, Bedenić B.* Rasprostranjenost pušenja u stanovništvu SR Hrvatske. Liječ Vjesn 1974;96:467–71.
9. Republika Hrvatska. Ministarstvo zdravstva. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Zdravstveno stanje i zdravstvena zaštita u RH. Ministarstvo zdravstva. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Zagreb 2001.
10. *Vucelić B, Korač B, Sentić M i sur.* Pušenje cigareta i ulcerozni kolitis – postoji li uzročna veza? Liječ Vjesn 1999;112:203–6.
11. *Habek D.* Učinci pušenja na fetoplacentarnu jedinicu. Liječ Vjesn 1998; 120:215–9.
12. *Večerina-Volić S, Kovač Đ, Gulić R.* Pušački edem glasnica. Liječ Vjesn 1997;119:1–4.
13. *Žuškin E, Smolej-Narančić N, Mustajbegović J, Budak A.* Navika pušenja u školske djece. Liječ Vjesn 1995;117:278–81.
14. *Starčević V.* Pušenje među zagrebačkim srednjoškolcima. Liječ Vjesn 1998;120:58–61.
15. *Trkulja V, Lacković Z.* Sredstva ovisnosti i zagrebački studenti medicine. Liječ Vjesn 1999;121:115–17.
16. *Živanović R.* Anketa o pušenju provedena kod zdravstvenih radnika specijalne bolnice za liječenje plućnih bolesnika (Diplomski rad) Zagreb: Viša škola za medicinske sestre 1982.
17. *Matusina-Vodopija M.* Pušenje zdravstvenih radnika u Bolnici za TBC i plućne bolesti djece i omladine u Zagrebu (Diplomski rad) Zagreb; Viša škola za medicinske sestre 1991.
18. *Tomek-Roksandić S, Polić-Vižintin M, Damić MA i sur.* Liječnik kao identifikacioni model bolesnika u odnosu na pušenje duhana. Zdravstvo 1998; 1:5–10.
19. *Šimunić M, Bakran I, Orlić D.* Liječnici i pušenje duhana. Liječ Vjesn 2002;124:104–7.
20. *Haroon A.* European tobacco control reaches a critical phase. Lancet 2002;359 (9306):585–1.
21. *Emslic C, Hunt K, Macintyre S.* How similar are the smoking and drinking habits of men and women in non-manual jobs? Eur J Public Health 2002; 12(1):22–7.
22. *Muzi G, Dell Omo M, Crespi E.* Smoking in the workplace. Study at a hospital in central Italy. Med Lav 2001;92(1):54–60.
23. *Zanetty F, Gambi A, Bergamaschi A, Gentilini F, De Luca G, Moni C, Stambi S.* Smoking habits, exposure to passive smoking and attitudes to a non smoking policy among hospital staff. Public Health 1998;112(1): 57–62.
24. *Invernizzi G, Bettoncelli G.* Carbon monoxide cigarettes and family doctors. Tumori 2000;87(3):117–9.
25. *Josseran L, King G, Velter A, Dressen C, Grizcan D.* Smoking behavior and opinions of French general practitioners. J Natl Med Assoc 2000;92 (8):382–90.
26. *Tessier JF, Thomas D, Nejjar C, Belougne D, Freour P.* Attitudes and opinions of French cardiologits towards smoking. Eur J Epidemiol 1995; 11(6):615–20.
27. *Fernandez Ruiz Ml, Sanchez Bayle M.* Prevalence of smoking by women physician and nurses in the community of Madrid. Rev Esp Salud Publica 1999;73(3):355–64.
28. *Olsen AD, Dossing M, Danielsen US, Viskum K.* Smoking habits among hospital employes in 1992. Ugeskr Laeger 1995;6:157–1.
29. *Didilescn C, Munteanu I.* The prevalence of smoking in physicians of Romania. Pulmologia 2000;49(2):91–4.
30. *Polyzos A, Gennatas C, Veslemes M, Daskalopopulou E, Stamatiadis D, Katsilambros N.* The smoking-cessation promotion practices of physician smokers in Greece. J Cancer Education 1995;10(2):78–81.
31. *Kralikova E, Kozak J, Rameš J, Zamečnik L, Wallenfels I.* Czech medical faculties and smoking. Centr. Eur J Public Health 1995;3(2):97–9.
32. *Frydman M.* Smoking habits: the prevention role of teachers and general practitioners. J Envion Pathol Toxicol Oncol 1991;12(3):161–5.
33. *Mark L, Nagg E, Kondacs A, Deli L.* The change of attitude of Hungarian physicians towards the importance of risk factors of coronary hearth disease over the period 1985–1996. Public Health 1998;112(3):197–201.
34. *Jormanainen V.* Smoking among Finnish physicians in 1990–1995. Smoke free Europe Conference. Abstracts 1996.
35. *Trinker M, Domej W, Gabriel A, Huttl E, Zauhar G, Krejs GJ.* Smoking behavior of Styrian physicians-results of a 1995 questionnaire survey. Wiener Medizinische Wochenschrift 1997;147(15):362–4.
36. *Coleman T, Wilson A.* Anti-smoking advice in general practice consultations: general practitioners' attitudes, reported practice and perceived problems. British J Gen Practice 1996;46(408):87–91.
37. *Ebling Z, Eljuga D.* Bolesti uzrokovane pušenjem. Zagreb. Ministarstvo zdravstva RH. Hrvatska liga protiv raka. 1998.
38. *Jonjić A.* Zašto pušiti i piti. Rijeka. Tiskara Rijeka. 1993.
39. WHO. Evaluating tobacco control activites: Experiences and guiding principles. WHO. Geneva 1996.
40. ESPAD. The 1999 ESPAD Report: Alcohol and Other Drug Use Among Students in 30 European Countries. ESPAD. Stockholm 2000.

UTJECAJ POJEDINIH SIMPTOMA POSTTRAUMATSKOGA STRESNOG POREMEĆAJA I INTENZITETA KLINIČKE SLIKE NA RADNU SPOSOBNOST OBOLJELIH

IMPACT OF POSTTRAUMATIC STRESS DISORDER SYMPTOMS AND THEIR INTENSITY ON PATIENTS WORKING ABILITY

SANDA ANTON, NIKOLA MANDIĆ, DAVOR LAUFER*

Deskriptori: Posttraumatski stresni poremećaji – dijagnostika; Ocjena radne sposobnosti

Sažetak. Nakon Domovinskog rata na području Republike Hrvatske velik broj ljudi boluje od posttraumatskoga stresnog poremećaja (PTSP-a). Cilj istraživanja bilo je ispitivanje utjecaja pojedinih simptoma i intenziteta kliničke slike PTSP-a na radnu sposobnost oboljelih. Ispitivane su dvije skupine od po 80 osoba oboljelih od PTSP-a bolnički liječenih u Psihijatrijskoj klinici Kliničke bolnice Osijek. Ispitanici su u jednoj skupini bili mišljenjem psihijatra procijenjeni radno sposobnima, a u drugoj skupini radno nesposobnima. U istraživanju se rabila ICD-10 klasifikacija za postavljanje dijagnoze PTSP-a, samoocjenska ljestvica za procjenu jačine simptoma PTSP-a, Kratka psihijatrijska ocjenska ljestvica (BPRS) za procjenu psihičkog profila te povijesti bolesti. Podatci su statistički obrađeni programskim paketom SAS. Rezultati pokazuju da radni status ovisi o vrijednostima dobivenim na Kratkoj psihijatrijskoj ocjenskoj ljestvici (BPRS) te o samoprocjeni jačine simptoma posttraumatskoga stresnog poremećaja. Radna nesposobnost oboljelih od PTSP-a povezana je s ranijim nastupom prvih simptoma PTSP-a, učestalijim ustrajnim prisjećanjem na stresor putem živih sjećanja te jače izraženim simptomima (težom kliničkom slikom). Jačina izraženih simptoma statistički značajnije utječe na radnu sposobnost od izražavanja pojedinih simptoma PTSP-a, a broj proživljenih stresora tijekom rata (preko razvoja teže kliničke slike PTSP-a) ima veći neizravan utjecaj na radnu sposobnost nego karakteristike i trajanje stresora.

Descriptors: Stress disorders, post-traumatic – diagnosis; Disability evaluation

Summary. After the war in Croatia, many people are suffering from posttraumatic stress disorder (PTSD). The aim of this research was to analyse the impact of symptoms of PTSD and their intensity on working ability of those patients. Two groups of patients with PTSD hospitalized at Psychiatric Department of Osijek Clinical Hospital were interviewed. The first one consisted of 80 patients who were (by psychiatrist) estimated as able to work, and the second of 80 patients who were estimated as unable to work. In this research we used ICD-10 classification for diagnosis of PTSD, self-estimate scale for evaluation of intensity of simptoms of PTSD, Brief psychiatric ratin scale (BPRS) and medical files. Data were statistically arranged by SAS. Working status is correlated to values on Brief psychiatric rating scale (BPRS) and self-estimate scale for evaluation of symptoms intensity of PTSD. Work disability was statistically significantly correlated to: earlier appearance of symptoms of PTSD, more frequent reminding of stressor by live memories, and symptoms intensity. The intensity of symptoms was statistically more significantly correlated to work ability than their form, and the number of stressors lived through the war (through more severe illness) had more influence on work ability than characteristics or durability of a stressor.

Liječ Vjesn 2004;126:11–17

Posttraumatski stresni poremećaj (PTSP) definiran je u Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)[1] i u International Classification of Diseases (ICD-10),[2] ali kliničke su slike tog poremećaja različite, bilo da je riječ o akutnom, subakutnom, kroničnom, fluktuirajućem ili zakasnjelom obliku. Afektivne, kognitivne, fiziološke teškoće te promjene ponašanja nakon traumatskog događaja mogu se pojaviti u blagom, umjerenom i vrlo jakom obliku.

Psihička simptomatika

Izmjena između nametnutih i izbjegavanih simptoma (bifazična kvaliteta odgovora na traumu) osnova je definicije PTSP-a.[3–8] Fenomenološka obilježja PTSP-a posljedica su poremećaja afektivne regulacije, impulzivne kontrole, testiranja stvarnosti, međuljudskih odnosa i self-integracije.[9–11]

Većina ljudi nakon izloženosti djelovanju stresora biva sposobna nastaviti život bez razvijanja PTSP-a.[10] Međutim, neki ljudi postaju preokupirani događajem. Razvojem poremećaja počinje razvijanje specifičnih obrazaca ponašanja uz izbjegavanje i pojačanu pobuđenost uz početak organiziranja života oko traume, što ih i razlikuje od osoba bez ovog poremećaja. U velikog broja slučajeva poremećaj počinje nekoliko sati ili dana nakon traumatskog događaja, ali u nekih osoba nastupa mjesecima ili godinama kasnije. Bolesnici su okupirani ponavljanim snovima, noćnim morama i nametljivim asocijacijama iz područja proživljene traume.[12] Nisu sposobni usmjeriti pozornost i energiju u očekivane životne aktivnosti niti potisnuti nailazeće asocijacije i sadržaje. Gotovo svi bolesnici imaju pretjeranu pobuđenost vegetativnog sustava i teškoće sa spavanjem.[13]

Neki postaju disocirani i zapadaju u stanja odsutnosti i nepovezanosti tijekom nekoliko minuta, sati ili dana. Osjećaj skučenosti i siromaštva u odgovorima, obamrlost i smanjenu osjetljivost bolesnici doživljavaju kao vlastitu promjenu u odnosu na stanje prije traume. Osjećaju da se otuđuju i gube sposobnost za zajedničke aktivnosti. Nesposobnost osjećanja katkad može ići do gubitka svih emocija pa i gubitka seksualnih želja.

Iako većina ljudi s PTSP-om ima značajne teškoće u međuljudskim odnosima i radne teškoće, međusobno se razlikuju po tome koliko simptomi PTSP-a narušavaju opće ponašanje.[14]

* **Psihijatrijska klinika, Klinička bolnica Osijek** (mr. sc. Sanda Anton, dr. med.; prof. dr. sc. Nikola Mandić, dr. med.; Davor Laufer, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. S. Anton, Klinička bolnica Osijek, Psihijatrijska klinika, Huttlerova 4, 31000 Osijek

Primljeno 23. kolovoza 2002., prihvaćeno 12. veljače 2004.

Tablica 1. *Dijagnostički kriteriji prema ICD-10 za posttraumatski stresni poremećaj (F 43.1)*[2]
Table 1. *Diagnostic criteria for PTSD according to ICD-10*

A. Izloženost izuzetnom mentalnom ili fizičkom stresoru, kratka ili produžena trajanja.
B. Ustrajno prisjećanje ili »proživljavanje« stresora putem nametljivih »flash-backa«, živih sjećanja, opetovanih snova ili proživljavanja patnje pri izloženosti okolnostima koje podsjećaju na stresor ili su povezane s njim.
C. Stvarno ili željeno izbjegavanje okolnosti koje podsjećaju na stresor ili su povezane s njim (nepostojeće prije izloženosti stresoru).
D. ili
   1. Psihogena amnezija (F 44.0), bilo djelomična ili potpuna, za neke važne aspekte razdoblja izloženosti stresoru ili
   2. Trajni simptomi povećane psihološke osjetljivosti i uzbuđenosti (nepostojeći prije izloženosti stresoru) vidljive u bilo koja DVA oblika od sljedećih:
      teškoće pri uspavljivanju ili spavanju,
      razdražljivost,
      teškoće pri koncentraciji,
      rastresenost,
      povećana napetost i ustrašenost.

Kriteriji B, C i D pojavljuju se UNUTAR ŠEST MJESECI nakon stresnog događaja ili kraja stresnog razdoblja. (Za neke svrhe, početak odgođen više od šest mjeseci može se uključiti, ali to treba jasno posebno istaknuti.)

Kada traumatizirana osoba postane zarobljenikom nametanih, ponavljanih iskustava u vezi s traumom, ona općenito počinje organizirati život oko izbjegavanja emocija do kojih dovode intruzije.[15]

Psihofiziološki učinci uzbuđenja i anksioznosti pokreću funkcionalne teškoće koje su izraz obrambene reakcije – organske pripreme za borbu ili bijeg. To stanje zahtijeva velik napor vegetativnog i endokrinog sustava iz čega nastaje opća pobuđenost. Traumatski podražaji i strah uvjetuju stanje tjeskobe, strah od straha, stanje prijeteće opasnosti, postepeno dovodeći do depresije.[16,17] Olako razvijanje pretjerane pobuđenosti kompenziraju povlačenjem, a to opet vodi isključivanju iz svakodnevnog života. Dakle, takve osobe gube spontanost prilagodljivog odgovora prema okolini, što može biti podloga pervazivnim teškoćama učenja i interferenciji stjecanja novih informacija.[18]

Istraživanjima je jasno utvrđeno da ljudi s PTSP-om pate od uvjetovane pobuđenosti prema traumatski povezanim podražajima. Posljednjih nekoliko godina postoje i istraživački dokazi da se u mnogih traumatiziranih osoba razvija pretjerana fiziološka pobuđenost na brojne različite podražaje. Naginju razvoju iskustava intenzivnih negativnih emocija u odgovoru i na najmanje podražaje (strah, anksioznost, ljutnja i panika). Rezultat je toga pretjerano reagiranje i često prijeteće ponašanje prema drugima ili reagiranje šutnjom i ukočenošću.[19]

Anksioznost, razdražljivost s agresivnim ponašanjem i na najmanje provokacije, depresivni simptomi, zloupotreba alkohola ili droga često su pridružene kliničke slike posttraumatskom stresnom poremećaju. Somatske su tegobe čest simptom koji prati PTSP, a mogu se pronaći patofiziološki sindromi na svim organskim sustavima.[16,17]

Maligni oblik PTSP-a u ratnih veterana obilježen je nasilnim, eksplozivnim ponašanjem, društvenom izopačenošću i izolacijom, gnušanjem prema samom sebi i perzistentnim ponovnim doživljavanjem ratne traume. Mogu se pojaviti i simptomi psihoorganskog sindroma, kao što su teškoće pamćenja, koncentracije, emotivne nestabilnosti, glavobolje i vrtoglavice.[17] U tih bolesnika postoji stalna opasnost od samoubojstva, a u stanju su počiniti i teška krivična djela.[20]

Psihosomatske manifestacije kroničnoga posttraumatskog stresnog poremećaja

Lako okidanje somatskih reakcija na stres čini bolesnike nesposobnima da se odnose prema tjelesnim senzacijama kao djelotvornim sustavnim upozorenjem protiv nadolazeće prijetnje. Na taj način neutralni okolinski podražaji i normalne tjelesne senzacije poprimaju novo i prijeteće značenje. Unutrašnja fiziologija osobe postaje izvor straha. U osobe koja pati od PTSP-a razvija se nesposobnost prepoznavanja poruka autonomnoga živčanog sustava, a iz toga proizlazi slabljenje mogućnosti za izražavanje svojih osjećaja (aleksitimija). To čini podlogu reagiranja prema okolini podraženim ili inhibitornim ponašanjem, kao i prema psihosomatskim bolestima.[17,19,21]

Uz PTSP nerijetko nalazimo sve klasične psihosomatske bolesti (ulcerozni kolitis, hipertireozu, hipertenziju i infarkt miokarda, neurodermitis, gastroduodenalni ulkus, diabetes mellitus i bronhalnu astmu), kao i degenerativne, infektivne i maligne bolesti.[17]

Radna sposobnost

Ocjena radne sposobnosti traumatiziranih jedan je od najtežih medicinskih zadataka koji zahtijeva kvalitetno istraživanje i liječenje s naglaskom da je rad terapijska mjera jer potiče jačanje ličnosti. Suradnja ordinirajućeg liječnika, specijalista, liječničkih i invalidskih komisija te prihvaćanje transfera i kontratransfera kao objektivnih činjenica, nužni su zbog specifične povezanosti kulturnih, socijalnih i političkih utjecaja, psihijatrijske službe i medicinske prakse uopće kada je riječ o procjeni radne sposobnosti osoba s PTSP-om.

Treba temeljito istražiti premorbidnu ličnost (poremećaj ličnosti, neuroza, mentalna insuficijencija, psihotični poremećaji, specifične deprivacije u djetinjstvu, teškoće adaptacije, sklonost agravaciji i simulaciji), a dijagnozu PTSP-a postaviti nakon kliničke opservacije, laboratorijske i psihologijske obrade. Važno je utvrditi vrstu, trajanje i jačinu stresora te da li se poremećaj pojavio tijekom šest mjeseci ili kasnije. Treba procijeniti i jačinu i trajanje psihosocijalnih, psihofizioloških, psihosomatskih i psihobihevioralnih odgovora.

Kronični PTSP dublji je proces, oštećuje ličnost, razvija kronično nametajuće ili izbjegavajuće ponašanje, opću pobuđenost i teži k bespomoćnosti i depresiji. U psihodinamici važna su društvena međudjelovanja, tjelesne i psihosomatske bolesti, premorbidna ličnost i radna demotivacija s maladaptacijskim osobinama (sekundarna i tercijarna dobit) zbog čega intenzitet kliničke slike često nije u suodnosu s jačinom traumatskog iskustva,[17] kao ni preostala radna sposobnost.

Pitanje radne sposobnosti i tretman invalida kod kojih je PTSP vodeći ili jedan od nekoliko uzroka smanjenja radne sposobnosti i dalje je jedno od najslabije istraživanih područja unutar cjelokupne problematike PTSP-a.

Dijagnostički i terapijski pristup radnoj sposobnosti kod osoba s PTSP-om u hrvatskoj medicinskoj i psihijatrijskoj praksi tek traži svoje mjesto. Neujednačeno se rabe dijagnostički kriteriji, miješaju se stare i nove klasifikacije psihičkih poremećaja, terapijski postupci su insuficijentni, a u ocjeni radne sposobnosti i invalidnosti sudjeluju više kulturni, društveni i politički čimbenici nego medicinskopsihijatrijski argumenti.

Cilj istraživanja

Osnovi cilj istraživanja je analiza utjecaja pojedinih simptoma PTSP-a i intenziteta kliničke slike na radnu sposobnost oboljelih.

Praktična namjera je što bolje pomoći oboljelima od PTSP-a te spriječiti radni i opći invaliditet.

Ispitanici i metode rada

Prva skupina sastojala se od 80 ispitanika na bolničkom psihijatrijskom liječenju u Psihijatrijskoj klinici Kliničke bolnice Osijek prema sljedećim kriterijima:

1. dijagnoza PTSP-a postavljena prema kriterijima ICD-10,
2. dob 18 do 45 godina, obaju spolova,
3. nakon liječenja preporučen radni aktivitet.

Druga skupina sastojala se od 80 ispitanika na bolničkom psihijatrijskom liječenju u Psihijatrijskoj klinici Kliničke bolnice Osijek prema sljedećim kriterijima:

1. dijagnoza PTSP-a postavljena prema kriterijima ICD-10,
2. dob 18 do 45 godina, obaju spolova,
3. nakon liječenja preporučen radni inaktivitet.

Istraživanje je provedeno s pomoću:

1. psihijatrijskog pregleda prema ICD-10 kriterijima za PTSP,
2. uvida u povijesti bolesti,
3. ocjene psihičkog statusa ispitanika Kratkom psihijatrijskom ocjenskom ljestvicom (BPRS),
4. samoocjenske ljestvice za procjenu jačine simptoma PTSP-a,
5. statističkih metoda primjerenih ovom istraživanju.

Tijekom istraživanja primijenjena je *Kratka psihijatrijska ocjenska ljestvica (BPRS)* iz 1962. godine, a čiji su autori J. E. Overall i D. R. Gorham.[22]

Ljestvica se sastoji od 18 konstrukata koji pokrivaju spektar manifestne psihopatologije (tjelesna zabrinutost, anksioznost, osjećajna povučenost, poremećenost misaonog tijeka, osjećaji krivnje, napetost, manire i patološko držanje, osjećaji veličine, depresivno raspoloženje, neprijateljski osjećaji, sumnjičavost, halucinacije, motorička usporenost, nesuradnja, neobični misaoni sadržaji, osjećajna otupljenost, uzbuđenje, neorijentiranost). Jačina je simptoma stupnjevana ljestvicom od sedam stupnjeva (od 1 – bez simptoma do 7 – vrlo jako).

Samoocjenska ljestvica intenziteta simptoma PTSP-a sastojala se od 4 ocjenske kategorije (slabi, srednji, jaki, onesposobljavajući) koje opisuju jačinu simptoma PTSP-a kod oboljeloga.

Podaci prikupljeni tijekom istraživanja statistički su obrađeni programskim paketom SAS (χ^2-testom, FE(1), FE(d), logistička regresija, Wilcoxon Scores, Median Scores).

Istraživanje je proveo psihijatar. Izvršio je jednokratni psihijatrijski pregled svakoga pojedinog bolesnika, uvid u povijest bolesti, procjenu psihičkog statusa prema Kratkoj psihijatrijskoj ocjenskoj ljestvici[22] i utvrdio dijagnozu PTSP-a prema ICD-10 kriterijima.

Bolesnici su dali pismeni pristanak za sudjelovanje u istraživanju.

Provedbu istraživanja odobrilo je Etičko povjerenstvo Kliničke bolnice Osijek.

Istraživanje je provedeno od 1997. do 2000. godine u Psihijatrijskoj klinici Kliničke bolnice Osijek.

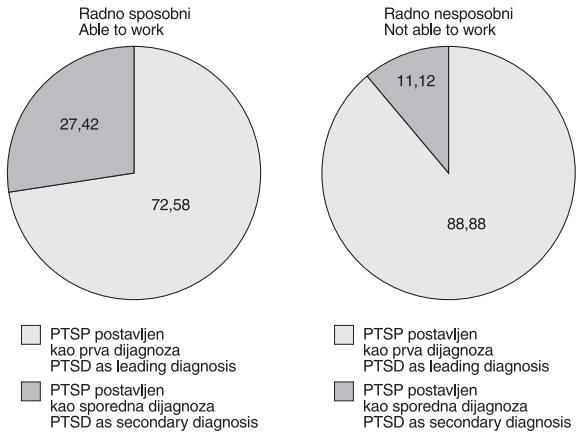
Rezultati

Odnos pojedinih simptoma posttraumatskoga stresnog poremećaja i radne sposobnosti

Prema ukupnim podatcima prosječna dob ispitanika bila je 39,32 godine (SD 6,72).

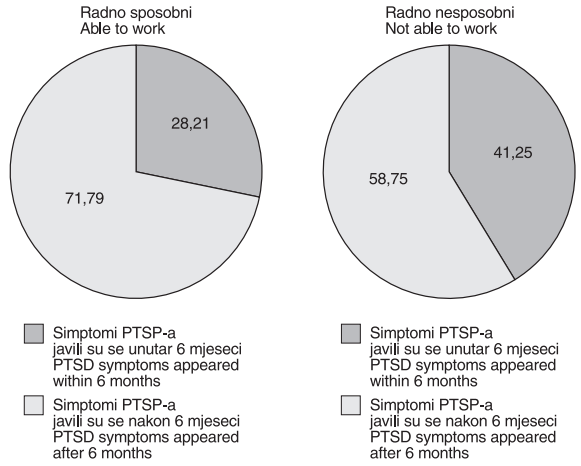
Tablica 2. *Stresori proživljeni tijekom rata prema radnom statusu oboljelih od posttraumatskoga stresnog poremećaja*
Table 2. *Stressors experienced through the war by working status of patients with posttraumatic stress disorder*

Stresor proživljen tijekom rata Stressor experienced during the war	Radno sposobni Able to work (N=80)	%	Radno nesposobni Not able to work (N=80)	%	Ukupno Total (N=160)	%
Proživljeno traumatsko iskustvo u izravnoj borbi Traumatic experience in direct fight	71	88,75	68	85,0	139	86,88
Razrušena kuća/Destroyed home	25	31,25	24	30,0	49	30,63
Poginula bliska osoba/A close person killed	57	71,25	67	83,75	124	77,50
Ranjen netko od bliske rodbine/A close relative wounded	31	38,75	28	35,0	59	36,88
Gubitak važnih osobnih predmeta Loss of important personal possession	30	37,50	30	37,5	60	37,5
Odvajanje od maloljetne djece/Separation from minor children	49	61,25	54	67,5	103	64,38
Odvajanje od muža ili žene/Separation from husband or wife	48	60,0	48	60,0	96	60,0
Netko od rodbine vodi se kao »nestali« A relative classified as »missing«	3	3,75	3	3,75	6	3,75
Prisustvovanje izravnim neprijateljskim napadima Presence at direct enemy attacks	79	98,75	79	98,75	158	98,75
Saslušavanje od strane neprijatelja/Interrogation by enemy	5	6,25	3	3,75	8	5,0
Zarobljeništvo/Captivity	3	3,75	3	3,75	6	3,75
Ranjavanje tijekom rata/Wounding during the war	24	30,0	23	28,75	47	29,38
Hospitalno liječenje na kirurškom odjelu Hospital treatment at surgical war	18	22,50	16	20,0	34	21,25
Imobilizacija zbog vrste ozljede Immobilization due to type of injury	20	25,0	18	22,5	38	23,75
Ranjavanje s posljedicom poremećene funkcije govora Wounding with consequent speech function impairment	5	6,25	1	1,25	6	3,75
Invalidnost zbog tjelesnog nedostatka Disability due to a physical defect	20	25,0	21	26,25	41	25,63
Ranjavanje s posljedicom upotrebe invalidskih kolica Wounding resulting in the use of wheelchair	0	0	0	0	0	0
Prije rata prošao psihološku pripremu Underwent psychological consulting before the war	3	3,75	6	7,5	9	5,63
Ubijanje neprijatelja u borbi/Killing enemy in the fight	22	38,60	17	32,08	39	35,45
Postojanje osjećaja krivnje zbog ubijanja Feeling of guilt because of killing	5	6,25	8	10,0	13	8,13
Nalaženje u situaciji da je bio napadnut, a nije se mogao braniti Attacked, but unable to defend oneself	37	46,25	38	47,5	75	46,88
Osjećaj krivnje nakon proživljenoga traumatskog iskustva Feeling of guilt after a traumatic experience	18	22,5	24	30,0	42	26,25
Smireno reagiranje nakon traume/Calm reaction after a trauma	15	18,75	18	22,5	33	20,63



Slika 1. *Pojavljivanje posttraumatskoga stresnog poremećaja kao prve dijagnoze prema radnoj sposobnosti u postotcima*

Figure 1. *Distribution of diagnosis of posttraumatic stress disorder as leading diagnosis by work ability in percentage*



Slika 2. *Prikaz vremena pojavljivanja simptoma posttraumatskoga stresnog poremećaja i radne sposobnosti*

Figure 2. *Distribution of posttraumatic stress disorder symptoms appearance and work ability*

U skupini radno sposobnih ispitanika 92,5% bili su muškarci, 72,5% bilo je u braku, 98,75% bili su pripadnici HV-a, a 94,94% dobrovoljno je stupilo u HV. U skupini radno nesposobnih ispitanika 88,8% bili su muškarci, 78,75% bilo je u braku, 96,25% bili su pripadnici HV-a, a 93,51% dobrovoljno je stupilo u HV. Prema ovim demografskim pokazateljima nije bilo statistički značajnih razlika ispitivanih skupina.

Dužina sudjelovanja u aktivnim borbama za radno sposobne ispitanike iznosila je 31,77 mjeseci (SD 21,97), a za radno nesposobne 33,35 mjeseci (SD 22,30). Ukupni staž u HV-u za radno sposobne ispitanike iznosio je 58,16 mjeseci (SD 35,68), a za radno nesposobne 55,26 mjeseci (SD 32,82). Razlike ispitivanih skupina prema ovim varijablama nisu statistički značajne.

Utjecaj stresora na radnu sposobnost oboljelih od posttraumatskoga stresnog poremećaja promatran je s obzirom na listu odabranih stresora (tablica 2). Za varijablu poginula osoba χ^2-testom rezultat je statistički značajan na granici vjerojatosti >0,058. Ostali ispitivani stresori nisu pokazali statistički značajne razlike u učestalosti kod tih dviju ispitivanih skupina.

Logističkom regresijom ne dobije se statistički značajna razlika dviju ispitivanih skupina prema broju proživljenih stresora tijekom rata.

U skupini radno sposobnih PTSP je postavljen kao prva dijagnoza u 72,58% slučajeva, a u skupini radno nesposobnih u 88,88% (slika 1). Statističkom analizom χ^2-testom dobije se rezultat koji je statistički značajan na granici vjerojatnosti >0,013, što upućuje na statistički značajnu razliku tih dviju skupina. PTSP je statistički značajnije postavljan kao prva dijagnoza u skupini radno nesposobnih.

Iz podataka slike 2. vidljivo je da su se simptomi PTSP-a u skupini radno sposobnih češće javljali 6 mjeseci nakon traumatskog događaja (71,79%) nego u skupini radno nesposobnih (58,75%).

Podatci pokazuju da se simptomi PTSP-a kod radno nesposobnih osoba pojavljuju u kraćem vremenskom razmaku nakon traumatskog događaja nego u skupini radno sposobnih ispitanika. Analizom χ^2-testom dobije se rezultat koji je statistički značajan na granici vjerojatnosti >0,085, što je osrednja povezanost, ali FE(1) p=0,97, što upućuje na statistički značajnu razliku tih dviju skupina prema vremenu javljanja simptoma PTSP-a.

Odnos pojedinih simptoma posttraumatskoga stresnog poremećaja prema kriterijima ICD-10 i radne sposobnosti prikazan je slikom 3. Učestalost izražavanja pojedinih simptoma PTSP-a prema ICD-10 kriterijima gotovo je jednaka u obje ispitivane skupine.

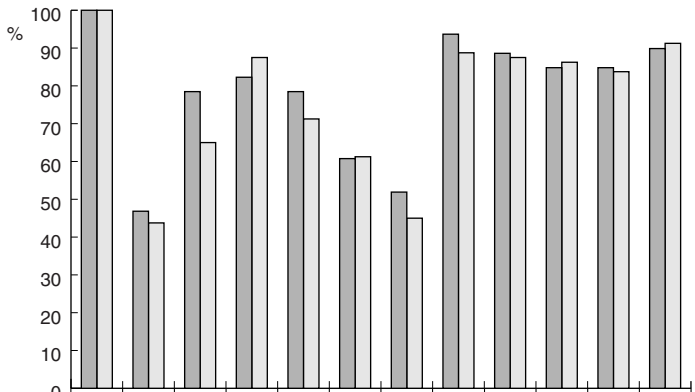
Razlike u simptomima postoje jedino za varijable ustrajno prisjećanje ili proživljavanje stresora preko živih sjećanja, opetovanih snova, proživljavanja patnje pri izloženosti okolnostima koje podsjećaju na stresor ili su povezane s njim, psihogenih amnezija i teškoća pri uspavljivanju ili spavanju.

Ustrajno prisjećanje ili proživljavanje stresora preko živih sjećanja u skupini radno nesposobnih javlja se u 78,48%, a u skupini radno sposobnih u 65% slučajeva. Opetovani snovi pojavljuju se kod radno nesposobnih u 82,28%, a u radno spo-

Tablica 3. *Raspodjela samoprocjene jačine posttraumatskoga stresnog poremećaja prema radnoj sposobnosti*

Table 3. *Distribution self-estimated intensity of posttraumatic stress disorder by work ability*

Samoprocjena jačine simptoma posttraumatskoga stresnog poremećaja Self-estimate of degree of PTSD symptom	Radno sposobni Able to work	%	Radno nesposobni Unable to work	%	Ukupno Total	%
Slabi/Poor	1	1,25	1	1,25	2	1,25
Srednji/Medium	22	27,5	13	16,25	35	21,87
Jaki/Severe	37	46,25	29	36,25	66	41,25
Onesposobljavajući Incapacitating	20	25	37	46,25	57	35,63
Ukupno/Total	80	100	80	100	160	100



	1	2a	2b	2c	2d	3	4	5a	5b	5c	5d	5e
Radno nesposobni Unable to work	100	46,84	78,48	82,28	78,48	60,76	51,9	93,67	88,61	84,81	84,81	89,87
Radno sposobni Able to work	100	43,75	65	87,5	71,25	61,25	45	88,75	87,5	86,25	83,75	91,25

Slika 3. *Odnos pojedinih simptoma posttraumatskoga stresnog poremećaja prema kriterijima ICD-10 i radne sposobnosti*
Figure 3. *Relation of posttraumatic stress disorder symptoms by ICD-10 and work ability*

Legenda/Legend:

1 – Izloženost izuzetnom mentalnom ili fizičkom stresoru, kratka ili produžena trajanja/Exposure to exceptional mental of physical stress, of short or longer duration; 2 – Ustrajno prisjećanje ili »proživljavanje« stresora/Persistent recall or reliving a stressor: 2a – putem nametljivih »flashbacka«/via intrusive flashbacks, 2b – živih sjećanja/lively recall, 2c – opetovanih snova ili/recurrent dreams or, 2d – proživljavanjem patnje pri izloženosti okolnostima koje podsjećaju na stresor ili su povezane s njim/suffering at exposure to circumstances reminding of a stressor or related with it; 3 – Stvarno ili željeno izbjegavanje okolnosti koje podsjećaju na stresor ili su povezane s njim (nepostojeće prije izloženosti stresoru)/Real or wanted avoidance of circumstances reminding of a stressor or related with it (nonexistent before exposure to stress); 4 – Psihogena amnezija (nemogućnost prisjećanja, bilo djelomična ili potpuna), za neke važne aspekte razdoblja izloženosti stresoru/Psychogenic amnesia (inability to remember, partial or complete) for some important aspects of the period of stress exposure; 5 – Trajni simptomi povećane psihološke osjetljivosti i uzbuđenosti (nepostojeći prije izloženosti stresoru) kao što su/Permanent symptoms of increased psychological sensitivity and excitement (nonexistent before stress exposure) such as: 5a – teškoće pri uspavljivanju ili spavanju/difficulties in falling to sleep or sleeping, 5b – razdražljivost/irritability, 5c – teškoće pri koncentraciji/difficulties in concentration, 5d – rastresenost/distraction, 5e – povećana nervoza i ustrašenost/increased nervousness and fear.

sobnih u 87,5%. Proživljavanje patnje pri izloženosti okolnostima koje podsjećaju na stresor ili su povezane s njim u skupini radno nesposobnih pojavljuju se u 78,48%, a u skupini radno sposobnih u 71,25%. Psihogena amnezija kod radno se nesposobnih pojavljuje u 51,9%, a kod radno sposobnih u 45% slučajeva. Teškoće pri uspavljivanju ili spavanju u skupini radno nesposobnih pojavljuju se u 93,67%, a u skupini radno sposobnih 88,75% slučajeva.

χ^2-testom dobiva se statistički značajna razlika tih dviju skupina uz rezultat koji je statistički značajan na granici vjerojatnosti >0,059, a FE(1) p=0,981, FE(d) p=0,043 za varijablu ustrajno prisjećanje na stresor putem živih sjećanja. Za varijablu ustrajno prisjećanje na stresor preko opetovanih snova χ^2-testom dobije se rezultat koji je statistički značajan na granici vjerojatnosti >0,358, što pokazuje da razlika tih dviju skupina nije statistički značajna. Za varijablu psihogena amnezija χ^2-testom dobili smo rezultat koji je statistički značajan na granici vjerojatnosti >0,384, što također pokazuje da razlika ovih dviju skupina nije statistički značajna. χ^2-testom za varijablu proživljavanjem patnje pri izloženosti okolnostima koje podsjećaju na stresor ili su povezane s njim dobije se rezultat koji je statistički značajan na granici vjerojatnosti >0,293, a za varijablu teškoće pri uspavljivanju ili spavanju >0,274, što je osrednja povezanost. Za ove varijable je zbog medijana na χ^2-testu učinjena i logistička regresija kojom se ne nalazi statistički značajnih razlika.

Vrijednosti ostalih varijabla za obje su ispitivane skupine gotovo jednake.

Odnos samoprocjene jačine posttraumatskoga stresnog poremećaja i vrijednosti dobivenih na BPRS-u prema radnoj sposobnosti

Raspodjela rezultata samoprocjene jačine posttraumatskoga stresnog poremećaja prema radnoj sposobnosti prikazana na tablici 3. pokazuje da su u skupini radno sposobnih oboljeli procjenjivali svoje simptome kao jake (46,25%), a potom kao srednje jačine (27,5%). Skupina radno nesposobnih ocjenjivala je svoje simptome kao onesposobljavajuće (46,25%), a potom kao jake (36,25%).

Analizom rezultata samoprocjene jačine simptoma prema radnom statusu ispitanika statističkim testovima dobiju se rezultati: Wilcoxon Scores Prob>|Z|=0,013, a za Median Scores Prob>|Z|=0,013. Oni pokazuju statistički značajnu razliku dviju ispitivanih skupina prema samoprocjeni jačine simptoma PTSP-a.

Tablica 4. prikazuje vrijednosti dobivene procjenom na Kratkoj psihijatrijskoj ocjenskoj ljestvici dizabiliteta (BPRS) prema

Tablica 4. *Prikaz vrijednosti dobivenih procjenom Kratkom psihijatrijskom ocjenskom ljestvicom dizabiliteta (BPRS) prema radnom statusu ispitanika*
Table 4. *Values on the brief psychiatric rating scale (BPRS) by work ability*

Ocijenjena vrijednost psihičkog profila prema BPRS-u Score of psychological profile according to BPRS	Radno sposobni Able to work	%	Radno nesposobni Unable to work	%	Ukupno Total	%
0–24	2	2,5	1	1,25	3	1,88
25–49	52	65,0	42	52,5	94	58,75
50–74	26	32,5	37	46,25	63	39,38
Ukupno/Total	80	100	80	100	160	100

Tablica 5. *Usporedna tablica ukupno dobivenih vrijednosti prema samoprocjeni jačine simptoma posttraumatskoga stresnog poremećaja i psihijatrijskoj ocjeni prema Kratkoj psihijatrijskoj ocjenskoj ljestvici dizabiliteta (BPRS)*

Table 5. *Comparison table of total values on self-estimated intensity of posttraumatic stress disorder and psychiatric evaluation by the brief psychiatric rating scale (BPRS)*

Jačina simptoma/ocjena na BPRS-u Degree of symptoms/score on BPRS	0–24	%	25–49	%	50–74	%	Ukupno Total	%
Slabi/Poor	0	0	2	1,25	0	0	2	1,25
Srednji/Medium	1	0,62	25	15,63	10	6,25	36	22,50
Jaki/Severe	1	0,62	43	26,88	21	13,12	65	40,62
Onesposobljavajući Incapacitating	1	0,62	25	15,63	31	19,38	57	35,63
Ukupno/Total	3	1,86	95	59,39	62	38,75	160	100

radnom statusu ispitanika. U skupini radno sposobnih najviše je ispitanika dobilo vrijednost od 25 do 49 (65%), a potom 50–74 (32,5%). U skupini radno nesposobnih redoslijed je isti, ali razlika je učestalosti između dvije vrijednosti psihičkog profila manja. Za vrijednost od 25 do 49 iznosi 52,5%, a za vrijednost 50–74 iznosi 46,25%. Vidljivo je da je procjenom psihijatra među radno sposobnim ispitanicima više onih koji imaju niže vrijednosti (od 25 do 49), a među radno nesposobnima više onih koji imaju veće vrijednosti dobivene na BPRS-u.

Analizom rezultata Kratke psihijatrijske ocjenske ljestvice (BPRS) po radnom statusu ispitanika statističkom obradom neparametarskim testovima dobiju se rezultati Wilcoxon Scores Prob>|Z|=0,018; a za Median Scores Prob>|Z|=0,011, što upućuje na statistički značajnu razliku dviju ispitivanih skupina prema vrijednostima dobivenim na BPRS-u. Rezultat je potvrđen i logističkom regresijom.

Analizom rezultata dobivenih prema tablicama 3. i 4. dokazano je da radni status ovisi o vrijednostima dobivenim na Kratkoj psihijatrijskoj ocjenskoj ljestvici (BPRS) te o samoprocjeni jačine simptoma posttraumatskoga stresnog poremećaja.

Tablica 5. prikazuje usporedbu rezultata ukupno dobivenih vrijednosti prema samoprocjeni jačine simptoma posttraumatskoga stresnog poremećaja i psihijatrijskoj ocjeni prema vrijednostima dobivenima na Kratkoj psihijatrijskoj ocjenskoj ljestvici dizabiliteta (BPRS).

Križanjem rezultata (zbirno gledajući obje ispitivane skupine) prema samoprocjeni jačine simptoma i rezultatima na BPRS-u nalazi se pozitivna korelacija između te dvije varijable.

χ^2-testom analizirana je povezanost samoprocjene jačine simptoma i ocjena dobivenih Kratkom psihijatrijskom ocjenskom ljestvicom dizabiliteta (BPRS) te se za ukupne podatke dobio rezultat koji je statistički značajan na granici vjerojatnosti >0,018, što upućuje na postojanje pozitivne veze tih dviju varijabla. To dokazuje da se samoprocjena jačine simptoma bolesnika poklapa sa psihijatrijskom procjenom psihičkog profila na BPRS-u.

Međutim, ispitivanjem povezanosti procjena podijeljeno prema skupinama, za skupinu radno sposobnih χ^2-testom dobio se rezultat koji je statistički značajan na granici vjerojatnosti >0,071, što upućuje na slabije postojanje veze nego u ukupnim rezultatima.

Za skupinu radno nesposobnih χ^2-testom dobio se rezultat koji je statistički značajan na granici vjerojatnosti >0,328, što upućuje na slabo postojanje veze ovih dviju varijabla, još slabije nego za radno sposobne (medijan). Učinjena je linearna regresija koja pokazuje pozitivnu povezanost ispitivanih varijabla, ali ona nije statistički značajna.

Prema tablicama 3. i 4. vidljivo je da procjena psihijatra za skupinu radno nesposobnih nije toliko usmjerena prema visokim vrijednostima psihičkog profila kao samoprocjena jačine simptoma samog bolesnika, tj. bolesnikova i psihijatrijska procjena jačine simptoma PTSP-a bolje se poklapaju u skupini radno sposobnih ispitanika, dok su u skupini radno nesposobnih ispitanika rezultati raspršeniji.

Rasprava

Ispitivane skupine bolesnika nisu se razlikovale po spolu, dobi, bračnom statusu, pripadnosti HV-u i dobrovoljnom stupanju u vojsku. Tako su uzorak činili muškarci dobi 40 godina, dobrovoljci HV-a koji su u prosjeku 3 godine sudjelovali u aktivnim borbama, a ukupni radni staž u HV-u iznosio im je 4,5 godine. Ispitanici se nisu razlikovali ni prema pojedinim stresorima proživljenim tijekom rata (tablica 2) ni njihovom ukupnom broju. Demografska obilježja (dob, spol, bračno stanje, pripadnost HV-u, dobrovoljno uključivanje u vojsku), broj, jačina i trajanje stresora nisu se pokazali čimbenicima bitnim za razvoj radne nesposobnosti oboljelih.

Analiza rezultata učestalosti pojavljivanja pojedinih simptoma PTSP-a pokazala je da obje ispitivane skupine bolesnika izražavaju simptome istom učestalošću, osim ustrajnog prisjećanja na stresor putem živih sjećanja (učestalije kod radno nesposobnih).

Međutim, intenzitet simptoma PTSP-a je prema samoprocjeni veći u skupini radno nesposobnih ispitanika te je kod njih PTSP učestalije postavljen kao prva dijagnoza, a sam poremećaj se u toj skupini ispitanika javlja ranije, tj. u periodu od 6 mjeseci nakon proživljenog stresora.

Tijekom istraživanja očekivano je da će težina kliničke slike (mjerena samoprocjenom jačine simptoma i BPRS-om) biti u pozitivnoj korelaciji s radnom nesposobnosti, odnosno, snažnije izražena klinička slika PTSP-a vodit će bolesnika u radnu nesposobnost, kao što se događa u svim ostalim i somatskim i psihičkim bolestima. Rezultati to i potvrđuju.

Analiza rezultata dobivenih samoprocjenom jačine posttraumatskoga stresnog poremećaja pokazala je statistički značajnu razliku prema radnoj sposobnosti. Uočava se da skupina radno nesposobnih ispitanika ocjenjuje svoje simptome većinom kao jake ili onesposobljavajuće, dok skupina radno sposobnih ispitanika jačinu svojih simptoma opisuje u blažim skupinama – kao srednje i jake (tablica 3).

Vrijednosti dobivene na BPRS-u također se statistički značajno razlikuju, tj. skupina radno nesposobnih ispitanika imala je statistički značajno više dobivene rezultate, što upućuje na težu psihičku bolest (tablica 4).

Te rezultate potvrđuju i podatci da se PTSP kod radno nesposobnih češće postavlja kao prva dijagnoza (slika 1). U literaturi se ne nalazi ni jedno istraživanje koje promatra PTSP prema samoprocjeni jačine simptoma i vrijednosti na BPRS-u te usporedba nije moguća.

Kako bi se uočile moguće razlike u bolesnikovoj procjeni jačine simptoma i procjeni psihijatra koji je istraživao, usporedno su analizirani dobiveni podatci na tim dvjema ljestvicama (tablica 5).

U ukupnom procjenjivanju jačine simptoma PTSP-a dobiva se statistički značajna pozitivna povezanost dobivenih podataka, tj. bolesnici i psihijatri jednako su ocjenjivali jačinu simptoma PTSP-a na svojim ljestvicama.

Kada se rezultati odvoje zasebno, prema radnoj sposobnosti, u skupini radno sposobnih bolesnika povezanost je i dalje značajna, ali se gubi u skupini radno nesposobnih ispitanika. Radno nesposobni bolesnici u većoj mjeri označavaju jačinu svojih simptoma prema onesposobljavajućim vrijednostima nego što ih procjenjuje psihijatar na BPRS-u.

Taj podatak može upućivati na dvoje: na bolesnikovo uvećavanje simptomatologije ili na psihijatrovo neprepoznavanje dublje simptomatologije kada procjenjuje jačinu bolesnikovih simptoma. Subjektivni doživljaj simptoma i objektivna slika o bolesti često se razlikuju. To je pokazalo i ovo istraživanje. Bolesnik ponekad ocjenjuje svoje simptome težima nego što ih objektivno procjenjuje stručnjak. Međutim, poznavajući situaciju u kojoj se nalaze bolesnici, utjecaj aktualnog imovinskog statusa i mogućnost dobivanja izravne koristi iz bolesti (činjenicu da umirovljenje zbog PTSP-a donosi materijalnu dobit), vjerojatniji je zaključak da bolesnici uvećavaju postojeće simptome (sekundarna i tercijarna dobit).

Rezultati dobiveni na BPRS-u i samoprocjenom jačine simptoma PTSP-a analizirani su i brojem ukupno proživljenih stresova tijekom rata s obzirom na popis iz tablice 2.

Dobiven je statistički značajan utjecaj broja proživljenih stresova tijekom rata jedino na rezultat samoprocjene jačine simptoma u skupini radno nesposobnih.

To pokazuje da iako ne postoji razlika u broju proživljenih stresora prema radnoj sposobnosti, oni koji su proživjeli više stresova tijekom rata, ocjenjuju svoje simptome kao intenzivnije, tj. bolest u težem obliku.

Kada se promatra utjecaj trajanja stresa (mjeren dužinom sudjelovanja u aktivnim borbama) na jačinu simptoma mjerenu BPRS-om, dobivaju se rezultati o pozitivnoj povezanosti varijabla, ali utjecaj nije statistički značajan.

Trajanje stresa ne utječe značajno na vrijednosti dobivene na BPRS-u kao mjerilo jačine simptoma PTSP-a.

Analiziran je i utjecaj trajanja stresa na jačinu simptoma PTSP-a mjereno samoprocjenom bolesnika zbog ranije dobivenih razlika u procjeni jačine simptoma PTSP-a mjereno tim dvjema ljestvicama. Rezultat upućuje na pozitivnu povezanost trajanja stresa i jačine simptoma, ali nije statistički značajan.

Podatci pokazuju da trajanje stresa (mjereno dužinom sudjelovanja u aktivnim borbama) nije toliko značajno za razvijanje teže kliničke slike PTSP-a koliko broj proživljenih stresora (prema ispitivanoj listi stresora) uz neizravan utjecaj na radnu sposobnost.

Kada se dodatno analizira utjecaj pojedinog stresora s ispitivane liste na jačinu simptoma PTSP-a, ne dobiva se statistički značajna povezanost, a ispitanici su u vrlo malom broju proživjeli pojedine stresore te se nije dodatno mogao ispitati njihov utjecaj na radnu sposobnost. Međutim, zbog veličine uzorka ispitanika može se zaključiti (s obzirom na to da se u obje ispitivane skupine pojedini od ispitivanih stresora ne nalazi u većem broju u jednoj od ispitivanih skupina), da oni ne utječu na radnu sposobnost. U suprotnom, morali bi se pronaći statistički značajno češće u skupini radno nesposobnih.

Ne dobiva se podatak da pojedini stresori statistički značajno češće dovode do razvoja PTSP-a, i to njegova težeg oblika koji vodi u radnu nesposobnost. »Količina« stresora (broj proživljenih stresora) statistički značajnije utječe na razvoj teže kliničke slike i time na radnu sposobnost nego vrsta ili trajanje stresora.

Intenzitet izraženih simptoma (mjereno samoocjenskom ljestvicom i BPRS-om) pokazao se važnijim čimbenikom koji utječe na radnu sposobnost oboljelih od pojedinih izraženih simptoma PTSP-a.

Zaključci

Radni status oboljelih ovisi o vrijednostima dobivenim na Kratkoj psihijatrijskoj ocjenskoj ljestvici (BPRS) te o samoprocjeni jačine simptoma posttraumatskoga stresnog poremećaja.

Radno nesposobni ispitanici statistički značajno češće imaju raniji nastup prvih simptoma PTSP-a, postavljenu dijagnozu PTSP-a kao vodeću, učestalije ustrajno prisjećanje na stresor putem živih sjećanja i jače izražene simptome bolesti (prema samoprocjeni jačine simptomatologije i na BPRS-u). Jačina izraženih simptoma statistički značajnije utječe na radnu sposobnost od izražavanja pojedinih simptoma PTSP-a, a broj proživljenih stresora tijekom rata (preko razvoja teže kliničke slike PTSP-a) ima veći neizravan utjecaj na radnu sposobnost nego karakteristike i trajanje stresora.

LITERATURA

1. Američka psihijatrijska udruga. DSM-IV – Dijagnostički i statistički priručnik za duševne bolesti – četvrto izdanje – Međunarodna verzija s MKB-10 šiframa. Jastrebarsko: Naklada Slap, 1996.
2. World Health Organisation. International Classification of Diseases 10th revision, Geneva: WHO, 1988.
3. *Bremner DJ, Scott TM, Delaney RC, Southwick SM, Mason JW, Johnson DR, Innis JR, McCarthy G, Charney DS.* Deficits in short-term memory in posttraumatic stress disorder. Am J Psychiatry 1993;170:1015–9.
4. *Davidson JRT, van der Kolk BA.* The Psychopharmacological Treatment of Posttraumatic Stress Disorder. In van der Kolk BA, McFarlane AC, Weisaeth L, ed. Traumatic Stress: The Effects of Overwhelming Experience on Mind, Body, and Society. New York: Guilford Press, 1996.
5. *Freud S.* Introduction to Psychoanalysis and the War neurosis. In: Complete Psychological Works, stand. ed., vol 17. London: Hogarth Press, 1955.
6. *Gunderson JG, Sabo AN.* The phenomenological and conceptual interface between borderline personality disorder and PTSD (Review). Am J Psychiatry 1993;150(1):19–27.
7. *Hendin H, Haas AP.* Suicide and guilt as manifestations of PTSD in Vietnam combat veterans. Am J Psychiatry 1991;148:586–91.
8. *Hendin H.* Combat never ends: the paranoid adaptation to posttraumatic stress. Am J Psychother 1984;38:121–31.
9. *Horowitz M.* Stress response syndromes, character style and dynamic psychotherapy. Arch Gen Psychiatry 1974;31:768–81.
10. *Hotujac Lj, Vukelja D, Mahnik M.* Some social-demographic, psychopathologic and clinic characteristics of psychiatrically treated soldiers of the Croatian Army. Psychol Beitr 1992;34(suppl):224–33.
11. *Van der Kolk BA.* The compulsion to repeat trauma: Revictimization, attachment and masochism. Psychiatr Clin North Am 1989;12:389–411.
12. *Mellman TA, Kulick-Bell R, Ashlock LE i sur.* Sleep events among veterans with combat-related posttraumatic stress disorder. Am J Psychiatry 1995; 152:110–5.
13. *Jonathan RT, Davidson MD.* Posttraumatic stress disorder. U: Kaplan HI, Sadock BJ, ur. Comprehensive textbook of psychiatry. 6th edition, vol. 2, Baltimore, Hong Kong, London: Williams & Wilkins Company, 1995;1227–36.
14. *Kozarić-Kovačić D, Folnegović-Šmalc V, Marušić A.* Psychological disturbances among 47 Croatian prisoners of war tortured in detention camps. JAMA 1993;270:575.
15. *Laufer RS, Brett E, Gallops MS.* Dimensions of posttraumatic stress disorder among Vietnam veterans. J Nerv Ment Dis 1985;173:538–45.
16. *Jukić V, Muačević V.* Posttraumatic stress disorder. In: Klain E, ed. Psychology and Psychiatry of a War. Zagreb: University School of Medicine, 1992.
17. *Mandić N.* Posttraumatski stresni poremećaj. Liječ Vjesn 1995;117: 47–53.
18. *Yehuda R, Keefe RSE, Harvey PD, Levengood RA, Gerber DK, Geni J, Siever LJ.* Learning and memory in combat veterans with posttraumatic stress disorder. Am J Psychiatry 1995;152:137–9.
19. *Roszell DK, McFall ME, Malas KL.* Frequency of symptoms and concurrent psychiatric disorder in Vietnam veterans with chronic PTSD. Hosp Community Psychiatry 1991;42(3):293–6.
20. *Pollock DA, Rhodes P, Boyle CA, Decoufle P, McGee DL.* Estimating the number of suicides among Vietnam Veterans. Am J Psychiatry 1990;147: 772–6.
21. *Shalev AY.* Stress versus Traumatic Stress: From Acute Homeostatic Reactions to Chronic Psychopatology. In: van der Kolk BA, McFarlane AC, Weisaeth L, ed. Traumatic Stress: The Effects of Overwhelming Experience on Mind, Body and Society. New York: Guilford Press, 1996.
22. *Overall JE, Gorham DR.* The brief psychiatric rating scale. Psychol Rep 1962;10:799–812.

REKONSTRUKCIJA NOSNOG VRŠKA KOMBINIRANOM TEHNIKOM HRSKAVIČNIH DISKOVA I »ONLAY« UMETKA

RECONSTRUCTION OF NASAL TIP IN COMBINED TECHNIQUE OF CARTILAGE DISC GRAFTS AND ONLAY GRAFT

ZLATKO MATULIĆ, NEVEN SKITARELIĆ*

Deskriptori: Rinoplastika – metode; Hrskavica – transplantacija

Sažetak. Rinoplastika se općenito smatra najzahtjevnijim zahvatom u estetskoj kirurgiji. Nepravilnosti nošnog vrška utječu na smanjenje funkcije nosa, ali i na estetski izgled bolesnika, jer cjelokupni izraz lica uvelike ovisi o izgledu nošnog vrška. Kod 19 bolesnika učinjena je rekonstrukcija nosnog vrška kombiniranom tehnikom ekstrakorporalne septoplastike, umetanjem hrskavičnih diskova i postavljanjem »onlay« umetaka na hrskavične diskove. Kod 15 bolesnika radilo se o primarnoj rinoplastici, dok je kod četiri bolesnika operacija učinjena u svrhu korekcije primarne rinoplastike. Operacijski postupak primijenjen je kod bolesnika s: buloznim nosnim vrškom, bolesnika s rascjepom medijalnih i hipertrofijom lateralnih alarnih krura uz izrazito debelu ili pretjerano tanku kožu nosa. Opisana tehnika rekonstrukcije nosnog vrška pokazala je vrlo dobre rezultate, uz prihvatljiv postotak poslijeoperativnih komplikacija. Smatramo da se radi o metodi izbora za rekonstrukciju izrazitih nepravilnosti nosnog vrška, kod kojih uobičajene tehnike rekonstrukcije ne pokazuju zadovoljavajuće rezultate.

Descriptors: Rhinoplasty – methods; Cartilage – transplantation

Summary. Rhinoplasty is often thought of as the most challenging of all aesthetic procedures. Irregularities of nasal tip implicate decreasing of nasal function and are generally regarded as an unattractive facial feature. The combined operative techniques which required extracorporeal septoplasty, incorporation of cartilage disc graft and onlay graft were performed in nineteen patients. Among the nineteen patients, fifteen had procedure of primary rhinoplasty and in four of them secondary or revised rhinoplasty was made. Indications for this operative technique were in patients with boxy nasal tip, bifid nasal tip, lateral alar tethering with extremely fat or thin nose skin. We emphasize that this technique is very successful with an acceptable percentage of postoperative complications. The tecnique is method of choice for reconstruction of extreme nasal tip irregularities where the usual reconstruction technique does not give satisfactory results.

Liječ Vjesn 2004;126:18–21

Rinoplastika se općenito smatra najzahtjevnijim zahvatom u estetskoj kirurgiji.[1] Plastična kirurgija nosa nije samo kozmetski već i funkcionalni zahvat. Bolesnika zabrinjava izgled njegova nosa jer je on estetski važan činilac njegova lica. Manje ga zabrinjava nefunkcionalnost nosa, tj. otežani prolaz zraka, što je za normalnu funkciju cijelog dišnog sustava, a i za normalan život, važnije od estetskog izgleda.[2] Postizanje zadovoljavajućeg izgleda nosa i njegove funkcije odgovoran je i težak zadatak za rinokirurga.

Nepravilnosti nosnog vrška utječu na smanjenje funkcije nosa, ali i na estetski izgled bolesnika, jer cjelokupni izraz lica uvelike ovisi o izgledu nosnog vrška. Normalno nazolabijalni kut iznosi od 95° do 100° kod muškaraca i od 100° do 115° kod žena.[1,3,4] Kut razdvajanja obaju domova alarnih hrskavica normalno iznosi od 60° do 90°.[5] Rees smatra korekciju nosnog vrška najzahtjevnijim dijelom rinoplastike.[6] Analiza sekundarnih rinoplastika pokazuje da je najčešće poslijeoperativna deformacija nosa lokalizirana upravo na nosnom vršku.[7,8]

Problem vrška nosa među najčešćim je uzrocima revizije i kod domaćih autora.[9]

S obzirom na važnost nosnog vrška za cjelokupni izraz lica, u njegovoj rekonstrukciji rabe se brojne kirurške tehnike. Sve metode rekonstrukcije mogu se podijeliti u dvije osnovne skupine, one kod kojih se rabi umetak ili one kod kojih se postojeće hrskavične strukture remodeliraju.

Bolesnici i metode

Bolesnici

Na Odjelu za bolesti uha, grla i nosa te kirurgiju lica, vrata i čeljusti Opće bolnice u Zadru učinjena je rinoplastika intranazalnim pristupom kod 19 bolesnika. Svi bolesnici su prijeoperativno pregledani te je s njima obavljen razgovor. Osim toga, učinjeni su osnovni laboratorijski nalazi te prijeoperativne i poslijeoperativne fotografije lica i nosa u tri smjera (oba profila i sprijeda).

U grupi od 19 bolesnika bilo je 8 (42%) žena i 11 (58%) muškaraca. Dob ispitanika kretala se od 20 do 59 godina, a prosječna dob iznosila je 27 godina.

Operacijski postupak

Za pristup nosnom vršku može se rabiti intranazalna ili dekortikacijska tehnika rinoplastike. Operacijski postupak rabio se i kod primarnih i kod sekundarnih rinoplastika.

Svi bolesnici operirani su u općoj endotrahealnoj anesteziji s diprivanom, uz lokalnu infiltraciju otopine 2%-tnog ksilokaina i adrenalina te postavljanje krpica gaze namočenih 4%-tnom otopinom kokaina u obje nosne šupljine.

Kirurški zahvat počinjemo pukotinastom incizijom nožićem Bard-Parker broj 15. Smjer incizije ide od lateralnih dijelova nosnog krila prema području doma i prelazi u cirkumferencijalnu inciziju. Rez zavija i prelazi u silazni krak koji prati projekciju prednjeg ruba medijalnog kraka alarne hrskavice. Fomonovim škarama kroz silazni krak incizije na kolumeli odvoji-

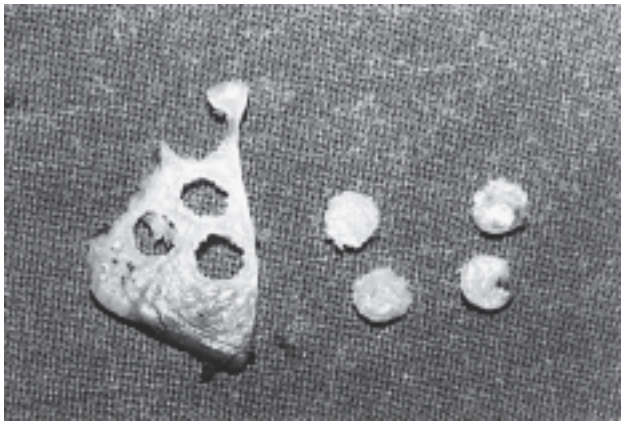
* **Služba za bolesti uha, nosa i grla te kirurgiju lica, vrata i čeljusti, Opća bolnica Zadar** (doc. dr. sc. Zlatko Matulić, dr. med.; dr. sc. Neven Skitarelić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. N. Skitarelić, Služba za bolesti uha, nosa i grla te kirurgiju lica, vrata i čeljusti, Opća bolnica Zadar, 23 000 Zadar

Primljeno 20. kolovoza 2002., prihvaćeno 10. srpnja 2003.



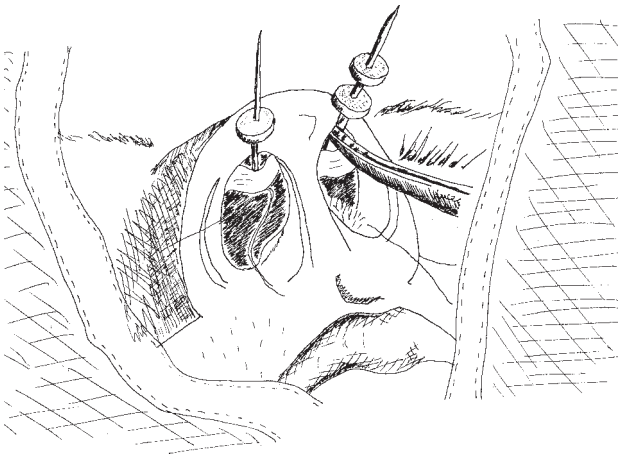
Slika 1. *Oslobođene alarne hrskavice*
Figure 1. *Exposed alar cartilage*



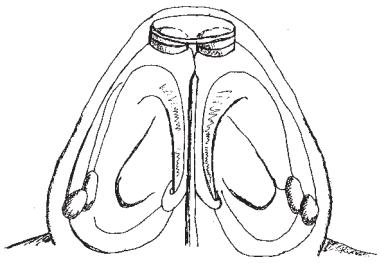
Slika 2. *Izrezivanje hrskavičnih diskova*
Figure 2. *Harvested disc grafts*

mo kožu od hrskavice medijalnih krura. Nakon toga škarama učinimo kompletnu disekciju alarnih hrskavica uključujući i lateralna krura. Disekcija lateralnih krura je važna jer nam omogućava kompletnu mobilizaciju alarnih hrskavica. Slijedi transkartilaginozna incizija po sredini lateralnih alarnih hrskavica. Time su alarne hrskavice presječene uzdužno na otprilike dva jednaka dijela. Cefalički dio lateralnih alarnih hrskavica reseciramo zajedno s fibroadipoznim tkivom, što uključuje i Pitangijev ligament (hrskavičnokutani ligament).[10] Transkartilaginozna i pukotinasta incizija omogućuju nam da evertiramo resecirane alarne hrskavice i potpuno ih odvojimo od infrastruktura nosnog svoda (slika 1). Ovime jasno i u cijelosti prikažemo dom.

Slijedi transfikcijska incizija nosnog septuma. Cottleovim nožićem ili elevatorijem po Freeru pažljivo se odigne sloj perihondrija, a u stražnjim dijelovima nosne pregrade i periosta. Prikažu se sva četiri tunela po Cottleu, od kaudalnog ruba septuma do blizu hoana. Hrskavičnom septumu oslobođenom od perihondrija presijeku se dorzalne i inferiorne veze te se cijeli hrskavični septum izvadi iz nosne šupljine. Ako je potrebno, odstrani se deformacija koštanog dijela septuma. Nakon ovoga intraseptalni prostor ostaje prazan. Iz izvađenog hrskavičnog septuma izrezivanjem kružnim nožem promjera 3,75 mm (slika 2) odvoje se 4 od 6 hrskavičnih diskova. Ako je debljina kože nosnog vrška veća, potrebno je radi reljefnosti vrška postaviti više hrskavičnih diskova. Resorptivnim koncem postavljenim na ravnoj igli prođe se kroz alarnu hrskavicu u području doma obostrano te se na tako postavljene igle nanižu hrskavični diskovi dobiveni sa septuma (slika 3). Nanizane diskove na iglama premostimo »onlay« umetkom dobivenim ranije opisanom resekcijom cefaličnog dijela lateralnih alarnih hrskavica ili hrskavicu za »onlay« umetak uzmemo s uške. Nakon što probodemo kožu nosnog vrška, alarne hrskavice s hrskavičnim umetcima vraćamo unutar strukture nosa na njihovo anatomsko mjesto (slika 4). Time smo dobili novu projekciju nosnog vrška. Hrskavični okvir septuma, nakon odstranjenja diskova, vrati se na svoje anatomsko mjesto te služi i dalje kao potporanj dorzumu nosa. Ako je indicirana resekcija svoda i lateralna osteotomija, učinimo je nakon postavljanja hrskavičnih diskova i »onlay« umetaka. Sve incizije zatvaraju se šavovima ketguta 4–0. Slijedi rahla tamponada te vanjska fiksacija nosa flasterima.



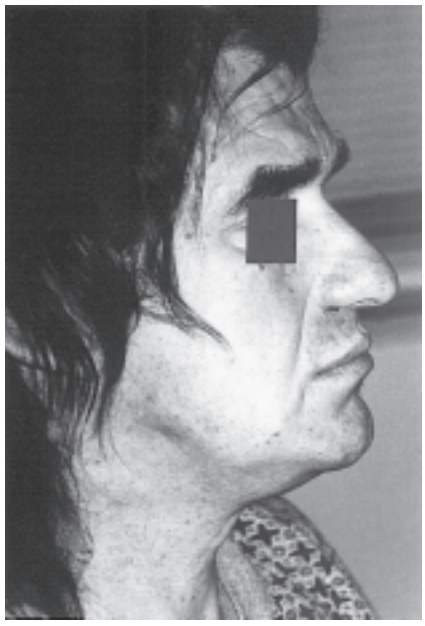
Slika 3. *Hrskavični diskovi nanizani na iglu koja je provučena kroz nosni dom*
Figure 3. *Disc graft fixed on needle passed through dome*



Slika 4. *Rekonstruirani nosni vršak s hrskavičnim diskovima i »onlay« umetkom*
Figure 4. *Nasal tip reconstruction with disc grafts and onlay graft*

Rezultati

Opisanu tehniku rinoplastike primijenili smo kod bolesnika sa srednje i jako izraženom deformacijom nosnog vrška, tj. kod bolesnika s: bulboznim nosnim vrškom, amorfnim, nereljefnim vrškom, bolesnika s rascjepom medijalnih i hipertrofijom lateralnih alarnih krura uz izrazito debelu kožu te kod neodgovarjućeg nosnog vrška nastalog nakon primarne rinoplastike, osobito kod zadebljanja iznad nosnog vrška (pinched supratip). Kod 15 bolesnika radilo se o primarnoj rinoplastici, dok je kod 4 bolesnika operacijski postupak učinjen u svrhu korekcije ranije učinjene primarne rinoplastike. Svi operirani bolesnici bili su poslijeoperativno pod kontrolom u razdoblju od 12 do 24 mjeseca. Rezulat kirurškog zahvata kod svih bolesnika bio je vrlo dobar. Na slici 5. prikazan je prijeoperativno bolesnik s bulboznim nosnim vrškom. Slika 6. prikazuje istog



Slika 5. *Prijeoperativna profilna slika bolesnika sa ptozom i buloznim nosnim vrškom*
Figure 5. *Preoperative view of patient with ptosis and boxy nasal tip*



Slika 6. *Poslijeoperativna slika bolesnika s korekcijom nosnog vrška*
Figure 6. *Postoperative view of patient with correction of nasal tip*

bolesnika poslijeoperativno, nakon korekcije nosnog vrška opisanom metodom.

Kod dva (11%) bolesnika operirana ovom tehnikom javile su se poslijeoperativne komplikacije.

Kod prvog bolesnika s komplikacijama, ova tehnika je primijenjena u svrhu korekcije ranije učinjene rinoplastike. Drugi dan poslijeoperativno uočeno je crvenilo i bolnost nosnog vrška na mjestu postavljanja hrskavičnih umetaka. Nakon što su odstranjeni tamponi iz nosa te šav na mjestu transkartilaginozne incizije čime je omogućena drenaža područja zahvaćenog upalom bolesniku je ordinirana parenteralna antibiotska terapija, i to kombinacija amoksicilina i klavulanske kiseline. Na primijenjeni antibiotik četvrtog dana nakon početka terapije došlo je do smirenja simptoma. Naknadna operativna korekcija nosnog vrška nije bila potrebna.

Kod drugog bolesnika došlo je do pomicanja hrskavičnog umetka pa je nastala manja iregulacija nosnog vrška, koja je riješena operativno, zahvatom u lokalnoj anesteziji.

Rasprava

Rinoplastka se smatra najzahtjevnijim kirurškim zahvatom u estetskoj i plastičnoj kirurgiji upravo zbog činjenice da ne postoje dva identična zahvata rekonstrukcije nosne piramide.[1,11]

Estetski poželjan nos ima prikladan vršak koji je neznatno viši od dorzuma nosa s dvije jasno definirane točke na vršku koje su blizu jedna drugoj te pri pogledu odozdo daju nosu karakterističan, trokutast izgled.[12,13] Osim toga, kut razdvajanja obaju domova alarnih hrskavica normalno iznosi od 60° do 90°.[5]

Još od vremena Josepha[14] rinokirurzi traže najbolju tehniku za rješenje problema nosnog vrška. Cijeli problem nosnog vrška sažet je u Fomonovu aforizmu: »Tko vlada tehnikom nosnog vrška, vlada i tehnikom rinoplastike.«[15] Kod rekonstrukcije nosnog vrška brojni autori[6,16,17] preporučuju remodeliranje alarnih hrskavica kao metodu izbora. Prednost ove tehnike je što se bazira na korekciji postojećih struktura, bez uporabe dodatnog materijala za rekonstrukciju. Naravno ova tehnika ima i loših strana. Nosni vršak ima oblik tronošca kojemu dva brida predstavljaju lateralne alarke, a treći brid čine medijalne alarne hrskavice i kaudalni rub nosne pregrade. Skraćenje ili produženje bilo kojeg od tri navedena uporišta nerijetko dovodi do nekontroliranog pomicanja nosnog vrška.

Sheen je među prvima uveo augmentaciju nosa u rinokirurgiju, i to ponajprije kod sekundarnih rinoplastika.[18] S obzirom na to da repozicioniranje alarnih hrskavica nije moglo riješiti sve probleme u kirurgiji nosnog vrška, Sheen,[18] a nešto kasnije i Peck[19] preporučili su hrskavičnu augmentaciju i kod primarne rinoplastike. Iako se time bitno unaprijedila tehnika rekonstrukcije nosa, brojni problemi u rinokirurgiji su i dalje ostali neriješeni. Ponajprije postoji neslaganje kod kojih je tipova nosnog vrška potrebna augmentacija. Constantin navodi da je primarna augmentacija vrška nužna uvijek kada prednji septalni kut leži iznad nosnog vrška.[20] Adham[13] smatra da je augmentacija vrška nužna kod svakog pacijenta kod kojeg se smiješkom nosni vršak spušta.

Različiti materijali rabe se za augmentaciju, a prednost imaju bolesnikova vlastita tkiva poput: hrskavice nosnog septuma, dijelovi alarnih hrskavica, hrskvice uške, hrskavice rebra, resecirane nosne kosti.[21–23] Poslijeoperativni uspjeh unatoč tomu što ovisi i o iskustvu rinokirurga, ovisi i o brojnim poslijeoperativnim razlozima kao što su: individualna osobina oticanja mekih tkiva, elastičnosti i podatnosti tkiva te osobinama i količini implantiranog materijala. Augmentacija nosnog vrška relativno je složen kirurški zahvat, koji traži spretnog i iskusnog rinokirurga.[24] Ne postoji idealna i jednostavna metoda operativne rekonstrukcije nosnog vrška,[25] stoga se rabe različite operativne tehnike, koje nerijetko stvaraju konfuziju, osobito kod neiskusnih operatera.

Iako je augmentacija vrška skopčana s mnogim problemima tijekom i nakon kirurškog zahvata, ona može riješiti brojne probleme u rekonstrukciji nosne piramide. Kao posljedica »triminga« lateralnih alarnih hrskavica te presijecanjem niti baldehinskog sustava dolazi do spuštanja vrška. Postavljanjem hrskavičnog umetka poboljšana je kontura nosnog vrška u prvom redu postizanjem, za vizualni dojam, izuzetno važne visine nosnog vrška. Ovim postaje suvišno i znatnije remodeliranje alarnih hrskavica te mijenjanje njihove anatomske lokalizacije.

Naša operacijska tehnika nastavlja se na osnovne postulate postavljanja hrskavičnih umetaka koje su u rinokirurgiju uveli Sheen[18] i Peck.[19] Rabimo je za rekonstrukciju najtežih oblika nosnog vrška,[26] odnosno kod bolesnika s: bulboznim vrškom, amorfnim i nereljefnim vrškom, bolesnika s rascjepom medijalnih i hipertrofijom lateralnih alarnih krura te kod neodgovarajućeg nosnog vrška nastalog nakon primarne rinoplastike, osobito kod zadebljanja iznad nosnog vrška (pinched supratip).

Kirurški zahvat počinje tehnikom ekstrakorporalne septoplastike. Ekstrakorporalna septoplastika je metoda s najnižim postotkom neuspjeha, ali i komplikacija, među operacijama koje se rabe za rekonstrukciju nosne pregrade.[27–29] Ovu tehniku rabimo ponajprije da bismo vađenjem hrskavičnih diskova iz nosne pregrade dobili dovoljnu količinu umetaka za rekonstrukciju nosnog vrška.

Važno je istaknuti da je postavljanje hrskavičnog umetka povezano osim s tehničkim teškoćama i s mogućnošću da umetak flotira u mekom tkivu te da ga napinjanje kože poput luka odapne i pomakne iz idealne pozicije u domu. Stoga su neki autori[25,30,31] predložili umetanje dvaju hrskavičnih augmentata na vršak nosa. Takav drugi potporni umetak omogućuje pritisak prema koži te fiksira gornji umetak na točno određenome mjestu. Paradoksalno je da je simetrično postavljanje jednog umetka znatno teže i nepreciznije od postavljanja više umetaka, u svrhu rekonstrukcije nosnog vrška.[32] Osim toga, time dobivamo i znatno bolju izražajnost nosnog vrška.[25]

Postavljanjem »onlay« umetka Peck podiže visinu nosnog vrška za 2 do 5 mm,[19] dok je primjenom hrskavičnih diskova mogućnost podizanja praktično neograničena. Adham[30] je utvrdio da se tijekom rinoplastike i resekcije lateralnih alarki nosni vršak spušta oko 6 mm, stoga je augmentacija vrška nužna. U nekim slučajevima umetanje jednog umetka nedovoljno je da bi se korigirao ovako veliki pomak nosnog vrška nakon »triminga« alarki te se postavljaju dva[31] ili više[13] umetaka. Nakon postavljanja diskova postavljamo »onlay« umetak na diskove, i to tako da se njegove konture ocrtaju na koži vrška i modificiraju prema zahtjevima i izgledu nosnog vrška određenog bolesnika. Postavljanjem »onlay« umetka rekonstruiramo oba doma te povećavamo visinu nosnog vrška. Hrskavični diskovi u ovom slučaju služe kao potporanj umetku postavljenom na vršak nosa. Nerijetko, umetanje hrskavičnih diskova može otkloniti potrebu za postavljanjem interdomalnih šavova.[30] Ovom operacijskom tehnikom mogu se riješiti i problemi tanke kože, koja pretjerano naglašava reljef hrskavične infrastrukture, kao i problem predebele i pregrube kože, koja potpuno ukida reljefnost nosnog vrška. Opisana je tehnika osobito dobra za korekciju bulboznog nosnog vrška (boxy nasal tip), koji ako se gleda odozdo s baze nosa, ostavlja dojam gotovo pravokutnog oblika vrška.[5] Rohrich[5] je klasificirao bulbozni nosni vršak u tri tipa: tip 1 karakteriziran je kutom razmaka između dva doma alarne hrskavice većim od 30° te širinom hrskavičnog luka u domu, manjim ili jednakim 4 mm; tip 2 karakteriziran je kutom razmaka 30° ili manje te širinom luka većom od 4 mm; tip 3 karakteriziran je kutom razmaka većim 30° i širinom luka većom od 4 mm.

Naša operacijska tehnika pokazala je prihvatljiv postotak komplikacija u usporedbi s ostalim tehnikama rekonstrukcije nosnog vrška. Gruber[25] navodi 18% komplikacija kod rekonstrukcije vrška s dva presatka, dok je Constantian[32] svojom tehnikom umetanja hrskavica u svrhu rekonstrukcije vrška utvrdio nastanak poslijeoperativnih komplikacija kod 12% bolesnika. U svojoj seriji bolesnika zabilježili smo poslijeoperativne komplikacije kod 11% operiranih bolesnika.

Opisana operacijska metoda tehnički je nešto zahtjevnija u odnosu na ranije opisane metode rekonstrukcije nosnog vrška. Ipak, s obzirom na mogućnosti koje pruža u rekonstrukciji nosnog vrška te nizak postotak poslijeoperativnih komplikacija, po našem mišljenju, ona je metoda izbora za korekcije srednje i osobito jako izraženih deformacija nosnog vrška,[26] poput korekcije bulboznog nosnog vrška tipa tri po Rohrichu.[5]

LITERATURA

1. *Kriedel RWH, Konior RJ.* Controlled Nasal Tip Rotation via the Lateral Crural Overlay Tecnique. Arch Otolaryngol Head neck Surg 1991;117: 411–5.
2. *Howard BK, Rohrich RJ.* Understanding the Nasal Airway: Principles and Practice. Plast Reconstr Surg 2002;109:1128–44.
3. *Pegan B.* Elementi intranazalne rinoplastike. U: Padovan I ur. Otorinolaringologija. 2 Kirurgija nosa, paranazalnih šupljina i lica. Zagreb: Školska knjiga; 1984, str. 141–167.
4. *Mladina R.* Deformacije nosnog septuma i piramide. Zagreb: Školska knjiga; 1990, str. 32.
5. *Rohrich RJ, Adams WP.* The Boxy Nasal Tip: Classification and Management Based on Alar Cartilage Suturing Techniques. Plast Reconstr Surg 2001;107:1849–63.
6. *Rees TD.* Surgical approaches to the tip. In: Rees TD, Latrenta GS (eds): Aesthetic Plastic Surgery, Vol 1, 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1993, str. 159–243.
7. *Cohen S.* Complications following rhinoplasty. Plast Reconstr Surg 1956; 18:213–27.
8. *Nicolle F.* Secondary rhinoplasty of the nasal tip and columella: the choice of cartilage grafts. Scand J Plast Reconstr Surg 1986;20:67–73.
9. *Cvjetković N, Luštica I.* Sekundarna rinoplastika (analiza petogodišnjih neuspjeha). Liječ Vjesn 1997;119:68–71.
10. *Pitanguy I.* Revisiting the Dermocartilaginous Ligament. Plast Reconstr Surg 2001;107:264–6.
11. *Tardy ME, Torilemi D.* Nasal recostruction and Rhinoplasty. In: Ballenger JJ, Snow JB (eds). Head and Neck Surgery 15th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996, str. 19–68.
12. *Daniel RK.* Rhinoplasty. Boston: Little Brown; 1993, str. 64.
13. *Adham MN.* A New Technique for Nasal Tip Cartilage Graft in Primary Rhinoplasty. Plast Reconstr Surg 1996;97:649–55.
14. *Joseph J.* Nasenplastik und sonstige Gesichtsplastik nebst Mammaplastik. Oxford: William A. Meeuws; 1931, str. 43.
15. *Fomon S.* Rhinoplastic aphorisms, reflection and paradoxes. Eye, Ear and Nose 1952;31:537–44.
16. *Daniel RK.* Rhinoplasty: creating an aesthetic tip: A preliminary report: Plast Reconstr Surg 1987;80:775–82.
17. *Mocella S, Bianchi N.* Double Interdomal suturae in Nasal tip Sculpturing. Facial Plastic Surgery 1997;13:179–96.
18. *Sheen JH.* Tip Graft: A 20-Year retrospective. Plast Reconstr Surg 1993; 91:48–63.
19. *Peck GC.* The Onlay Graft for Nasal tip Projection. Plast Reconstr Surg 1983;71:27–37.
20. *Constantian MB.* The Septal Angle: A Cardinal Point in Rhinoplasty. Plast Reconstr Surg 1990;85:187–95.
21. *Beekhuis GJ, Colton JJ.* Nasal tip support. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1986;112:726–37.
22. *Anderson JR, Reis WR.* Rhinoplasty Emphasizing the External Approach. New York: Thieme; 1986, str. 91.
23. *Kilic A.* The nasal bone graft for nasal augmentation. Plast Reconstr Surg 2001;108:274–5.
24. *Webster RC, Davidson TM, Smith RC.* External marking in rhinoplasty planning. Laryngoscope 1977;87:126–33.
25. *Gruber RP, Grover S.* The Anatomic Tip Graft For Nasal Augmentation. Plast Reconstr Surg 1999;103:1744–53.
26. *Romo T, Millman AL.* Aesthetic Facial Plastic Surgery – A Multidisciplinary Approach. Stuttgart: Thieme; 2000, str. 70.
27. *Gubish W.* The extracorporal septum plasty: A technique to correct difficult nasal deformities. Plast Reconstr Surg 1995;95:672–81.
28. *Gubish W, Constantinescu MA.* Refinements in Extracorporal Septoplasty. Plast Reconstr Surg 1999;104:1131–39.
29. *Gruber RP.* Refinements in Extracorporal Septoplasty (Discussion). Plast Reconstr Surg 1999;104:1140–2.
30. *Adham MN, Teimourian B.* Treatment of Alar Cartilage Malposition Using the Cartilage Disc Graft Technique. Plast Reconstr Surg 1999;104:1118–25.
31. *Lewis JR.* Nasal Tip Projection: Counterpoint. Plast Reconstr Surg 1987; 80:356–65.
32. *Constantian MB.* The Anatomic Tip Graft For Nasal Augmentation (Discussion). Plast Reconstr surg 1999;103:1754–8.

SPECIFIČNOSTI ANESTEZIJE U LAPAROSKOPSKOJ KIRURGIJI

SPECIFIC ANESTHETIC MANAGEMENT IN LAPAROSCOPIC SURGERY

VIŠNJA NESEK-ADAM, VIVIANA MRŠIĆ, ALEKSANDRA SMILJANIĆ*

Deskriptori: Anestezija – metode; Laparoskopija

Sažetak. Laparoskopska kirurgija je kirurška tehnika kojom se abdominalni zahvati izvode na minimalno invazivan način. Mnoge operacije koje su nekada zahtijevale dugotrajni ostanak u bolnici danas se izvode laparoskopskom tehnikom. Manja poslijeoperacijska bol, manji broj komplikacija, kraći boravak u bolnici, brži oporavak i povratak svakodnevnim aktivnostima samo su neke od prednosti laparoskopske kirurgije. Prva laparoskopska kolecistektomija u Hrvatskoj učinjena je 14. svibnja 1992. godine u Klinici za kirurgiju Opće bolnice »Sveti Duh« u Zagrebu. Uvođenjem te metode kao »zlatnog standarda« u liječenje kolelitijaze započinje širenje laparoskopske kirurgije, koja je danas, deset godina kasnije, postala priznatom rutinskom kirurškom metodom. Zbog specifičnosti izvođenja laparoskopija zahtijeva i određene anesteziološke prilagodbe. Operacije se izvode obično u općoj endotrahealnoj anesteziji, iako se mogu izvesti i u regionalnoj ili lokalnoj anesteziji. Izbor anesteziološke tehnike i anestetika ovisi o poslijeoperacijskom statusu bolesnika, vrsti kirurškog zahvata, procjeni anesteziologa te o dogovoru i suradnji bolesnika, anesteziologa i kirurga. Osnovni cilj anestezije je respiracijska i hemodinamska stabilnost bolesnika, a izbor anesteziološke tehnike i anestezije treba omogućiti dobru analgeziju, amneziju, mišićnu relaksaciju te brzi oporavak bolesnika i kraći boravak u bolnici.

Descriptors: Anesthesia – methods; Laparoscopy

Summary. Laparoscopic surgery is a technique by which abdominal surgical treatments are performed in minimally invasive way. Many operations that once required long hospitalization are now being performed with laparoscopic technique. It has significantly reduced postoperative pain and the number of complications, shorter hospital stay, with faster recovery, and more rapid return to normal activities. These are only some of the advantages of laparoscopic surgery. The first laparoscopic cholecystectomy in Croatia was performed on May 14, 1992, at the University Department of Surgery of »Sveti Duh« General Hospital in Zagreb. By the introduction of this method as the »gold standard« in the treatment of cholelithiasis, laparoscopic surgery has been widely accepted, and today, ten years later, has become a recognized and routine surgical method. Because of its particular performance, laparoscopic surgery requires some specific anesthesiologic adjustments. Surgical treatments are usually performed in general endotracheal anesthesia, although regional or local one could be applied too. The choice of anestesiologic technique and anesthetics depends upon preoperative patient's condition, the kind of surgical treatment, anesthesiologist's evaluation, and at last upon the cooperation among patients, anesthesiologist and surgeon. The basic aim of anesthesia is respiratory and hemodynamic patient's stability, and the choice of anesthesiologic technique and anesthesia should enable satisfactory analgesia, amnesia, muscular relaxation, faster recovery and shorter hospital stay.

Liječ Vjesn 2004;126:22–25

Pneumoperitonej potreban za izvođenje laparoskopskih kirurških zahvata postiže se insuflacijom plina kroz posebnu iglu ili troakar, koji se perkutano uvodi u trbušnu šupljinu. Od plinova najčešće se rabi ugljični dioksid, iako se mogu upotrijebiti i neki drugi plinovi kao što su: argon, helij, dušični oksidul ili zrak. Pneumoperitonej može značajno utjecati na respiracijsku, kardijalnu, hemodinamsku i acidobaznu ravnotežu bolesnika koji se podvrgavaju kirurškim zahvatima laparoskopskom tehnikom. Rezultat je to međusobnog djelovanja nekoliko različitih čimbenika koji uključuju mehaničko djelovanje pneumoperitoneja (PNP-a), biokemijsku aktivnost insufliranog plina, položaj bolesnika na operacijskom stolu te izbor anestezije i anestetika.[1] Mlađi i inače zdravi bolesnici spomenute promjene mogu dobro podnijeti, no kod starijih i onih s različitim srčanim ili plućnim bolestima značajno raste rizik u perioperacijskom periodu. Dobro poznavanje patofizioloških promjena što ih izaziva CO_2-PNP osnova je za prepoznavanje bolesnika za koje bi laparoskopski kirurški zahvat mogao biti rizičan. No, prikladno pripremljeni uz dobar izbor anestezije i anestetika, i ti bolesnici mogu dobro podnijeti pneumoperitonej te biti operirani laparoskopskom tehnikom.

Prijeoperacijska priprema i premedikacija

Anamneza, fizikalni pregled i laboratorijske pretrage osnove su svake prijeoperacijske pripreme bolesnika predviđenih za laparoskopski kirurški zahvat i ne razlikuju se bitno od pripreme bolesnika za otvoreni zahvat.

Kao važan dio pripreme izdvaja se premedikacija. Osnovni cilj premedikacije uključuje amneziju, analgeziju, sedaciju te sprječavanje poslijeoperacijske mučnine i povraćanja. U premedikaciji se najčešće rabe benzodiazepini (midazolam ili diazepam) jer posjeduju anksiolitička, sedativna i amnestička svojstva,[2] a u kombinaciji s opioidima (fentanil ili alfentanil) postiže se i primjerena analgezija.

Zbog povećane mogućnosti regurgitacije i aspiracije želučanog sadržaja tijekom izvođenja laparoskopskih kirurških zahvata u premedikaciji se također preporučuje upotreba antacida, metoklopramida ili blokatora H_2-receptora.

Povišeni tlak u trbušnoj šupljini izazvan insuflacijom plina dovodi do pomicanja želuca kranijalno uz istodobno povišenje tlaka unutar samog želuca, a kao posljedica toga javlja se povećana mogućnost regurgitacije i aspiracije želučanog sadržaja. Upotreba metoklopramida 10 mg peroralno ili intravenski ubrzava pražnjenje želuca i pojačava tonus donjeg ezofagealnog sfinktera te smanjuje vjerojatnost želučane regurgitacije.[3] Također, prijeoperacijska upotreba metoklopramida smanjuje

* **Zavod za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje OB »Sveti Duh«, Zagreb** (mr. sc. Višnja Nesek-Adam, dr. med.; Viviana Mršić, dr. med.; Aleksandra Smiljanić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. V. Nesek-Adam, Zavod za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje OB »Sveti Duh«, 10000 Zagreb

Primljeno 19. lipnja 2002., prihvaćeno 26. lipnja 2003.

i učestalost mučnine i povraćanja u poslijeoperacijskom tijeku.[4–6] Upotreba antacida ili H_2-blokatora prije kirurškog zahvata (150 mg ranitidina peroralno ili 50 mg intravenski) povećava pH želučanog sadržaja[7–9] te smanjuje neželjene učinke moguće aspiracije želučanog sadržaja i aspiracijske pneumonije.[10,11]

Anesteziološke tehnike

Opća anestezija

Prilikom izbora anestezije većina anesteziologa danas daje prednost općoj endotrahealnoj anesteziji, iako postoji mogućnost izvođenja laparoskopskih kirurških zahvata i u regionalnoj ili lokalnoj anesteziji. Opća anestezija nosi određene prednosti u odnosu na regionalnu. Bolesniku pruža dobru analgeziju i amneziju, a kirurgu zbog dobre mišićne relaksacije bolju preglednost unutrašnjih organa i lakše izvođenje kirurškog zahvata. Prednost opće anestezije sastoji se i u mogućnosti primjene kontrolirane mehaničke ventilacije te bolje kontrole metaboličkih, hemodinamskih i respiracijskih poremećaja nastalih zbog CO_2-pneumoperitoneja i položaja bolesnika. Kod bolesnika na kontroliranoj mehaničkoj ventilaciji znatno je smanjena učestalost srčanih aritmija zbog lakšeg održavnja $PaCO_2$ arterijske krvi unutar dopuštenih granica u odnosu na bolesnike na spontanoj ventilaciji.

Zbog povišenog intraabdominalnog tlaka (IAT), kao što je već naglašeno, povećana je mogućnost pasivne regurgitacije želučanog sadržaja. Iako je endotrahealna intubacija uz napuhavanje balona (cuffa) na endotrahealnom tubusu uobičajeni postupak u većini općih anestezija, uz primjenu nazogastrične sonde dodatna je mjera sprječavanja aspiracije želučanog sadržaja i mogućnosti nastanka aspiracijske pneumonije.

Za uvod u anesteziju najčešće se rabe barbiturati ultrakratkog djelovanja, etomidat ili propofol[12] uz upotrebu nedepolarizirajućih mišićnih relaksanasa. Nakon uvoda u anesteziju, a prije početka insuflacije plina u trbušnu šupljinu postavlja se želučana sonda te kod kirurških zahvata u donjem dijelu trbuha i urinarni kateter. Pražnjenjem mokraćnog mjehura i želuca sprječavaju se ozljede unutrašnjih organa koje mogu nastati tijekom početne punkcije trbušne stijenke. Na kraju zahvata najčešće se odstranjuje želučana sonda te urinarni kateter ako je postavljen.

Anestezija se može održavati upotrebom inhalacijskih ili intravenskih anestetika. Od inhalacijskih anestetika preporučuje se primjena izoflurana[12,13] ili enflurana.[14] Izofluran smanjuje prag podražaja za nastanak ventrikularnih aritmija vezanih uz hiperkarbiju. Pitanje upotrebe dušičnog oksidula u laparoskopskoj kirurgiji još je dvojbeno. Primjena dušičnog oksidula veže se uz povećanu učestalost mučnine i povraćanja, a objašnjava se to povećanjem volumena tankog crijeva i smanjenjem motiliteta crijeva.[1,15,16] Isto tako smatra se da zbog reakcije s ugljičnim dioksidom povećava učestalost boli u ramenom pojasu koja je karakteristična za laparoskopske operacije. U slučaju embolije ugljičnim dioksidom povećava volumen plinskog embolusa.[17] Iz tog razloga preporučuje se odstranjenje ili smanjenje dušičnog oksidula u smjesi inhaliranih plinova na manje od 50%.[1]

Za održavanje anestezije u kombinaciji s inhalacijskim anesteticima mogu se rabiti opijati (fentanil, sufentanil ili alfentanil). Iako oni pružaju dobru analgeziju i kardiocirkulacijsku stabilnost bolesnicima, ukupnu dozu opijata treba sniziti, budući da mogu dovesti do supresije ventilacijskog odgovora na CO_2 te do spazma Oddijeva sfinktera. Ako dođe do razvoja spazma uz otežano prikazivanje distalnog dijela zajedničkoga žučnog voda tijekom unutaroperacijske kolangiografije, preporučuje se primjena glukagona (1 mg i.v.).

Laparoskopski kirurški zahvati mogu se obavljati i u totalnoj intravenskoj anesteziji (TIVA) uz upotrebu propofola, midazolama, alfentanila i vekuronija.[18] Totalnom intravenskom anestezijom analgetske i hipnotske komponente mogu se odvojeno titrirati radi postizanja odgovarajuće dubine anestezije uz bolju kardiocirkulacijsku stabilnost bolesnika. Iako se ova tehnika, uz kontinuiranu i dozom ciljanu uporabu propofola (TCA)[19] rutinski ne rabi pri laparoskopskim kirurškim zahvatima u Hrvatskoj, posebice zbog njezine cijene,[20] u mnogim zemljama danas predstavlja anesteziološku tehniku izbora. Uspoređujući totalnu intravensku anesteziju uz upotrebu propofola i remifentanila te balansiranu anesteziju u kombinaciji sevofluran – fentanil, TIVA omogućuje brže buđenje i oporavak iz anestezije, manju učestalost poslijeoperacijske mučnine i povraćanja te bolju unutraoperacijsku hemodinamsku stabilnost bolesnika.[21]

Regionalna anestezija

Danas se većina laparoskopskih operacija obavlja u općoj anesteziji, no manje i kraće operacije mogu se izvesti i u regionalnoj ili lokalnoj anesteziji. Regionalna anestezija najčešće se rabi za manje ginekološke laparoskopske kirurške zahvate, no uz dobru pripremu i pravilan odabir bolesnika te iskustvo anesteziologa, regionalana anestezija moguća je i kod većih laparoskopskih kirurških zahvata kao što su laparoskopska kolecistektomija[22,23] i apendektomija.[24] Za izvođenje laparoskopske kolecistektomije najčešće se rabi torakalna epiduralna anestezija sa segmentalnim blokom T2-L1. Visina bloka mora osiguravati bolesniku podnošenje pneumoperitoneja i bezbolnost prilikom rastezanja peritoneja. Epiduralni kateter postavlja se u sjedećem položaju bolesnika između L1-L2 te se injicira 15–20 ml 2%-tnog lidokaina ili 0,5%-tnog bupivakaina.[1]

Prednost epiduralne anestezije je budan bolesnik, s intaktnim dišnim putovima. Međutim, ograničavajući čimbenik u primjeni epiduralne anestezije kod laparoskopskih kirurških zahvata je bol u ramenom pojasu koja nastaje zbog podražaja dijafragme ugljičnim dioksidom, odnosno prebrzog rastezanja peritoneja. Spomenutu bol teško je suzbiti epiduralnom anestezijom te je često kod tih bolesnika potrebna dodatna analgezija i/ili sedacija. Sedacija slabi laringalni refleks i povećava opasnost od regurgitacije i aspiracije želučanog sadržaja, a ujedno dovodi do respiracijske i kardiocirkulacijske depresije te hipoventilacije s posljedičnom hiperkarbijom i acidozom. Radi smanjenja boli u ramenom pojasu preporučuje se sporija insuflacija plina (1,0 –1,5 L/min) i niži radni tlak pneumoperitoneja (<10 mmHg).[1]

Spinalna anestezija pruža dobru mišićnu relaksaciju, smanjuje crijevnu peristaltiku i na taj način olakšava kirurški zahvat te se također može rabiti kod laparoskopskih kirurških zahvata.[25,26] Da bi se osiguralo prikladno trajanje bloka, odnosno analgezije, može se rabiti kontinuirana spinalna anestezija putem katetera.[1] Prednosti spinalne anestezije jednake su kao i kod epiduralne, jedino je veća učestalost postpunkcijskih glavobolja.

Lokalna anestezija

Lokalna anestezija najčešće se rabi u svrhu dijagnostike[27] ili za kraće operacije u ginekološkoj laparoskopiji.[28] Operacijski uvjeti za duže zahvate uz uporabu lokalne anestezije ne zadovoljavaju ni bolesnika ni kirurga, iako se unatrag nekoliko godina u lokalnoj anesteziji uspješno operiraju preponske kile laparoskopskim načinom.[29,30] Za postizanje pneumoperitoneja preporučuje se upotreba dušičnog oksidula jer manje bolno iritira dijafragmu, te insuflacija plina pod nižim tlakom (<10 mmHg).[1]

Monitoring

Standardni unutraoperacijski monitoring u laparoskopskoj kirurgiji ne razlikuje se bitno od monitoringa koji je zajednički za sve kirurške zahvate, uz određene specifičnosti vezane uza

samu laparoskopiju. U pravilu je neinvazivan i uključuje: kontinuirano praćenje EKG-a (II. odvod i V5), neinvazivno mjerenje krvnog tlaka, pulsnu oksimetriju (SaO_2), kapnografiju ($ET\text{-}CO_2$), frekvenciju disanja, respiracijski volumen (TV), minutni volumen (MV), tlak u dišnim putovima (Paw) te kontrolu tlaka PNP-a.

Najvažniji dio monitoringa tijekom izvođenja laparoskopskih kirurških zahvata je praćenje $PaCO_2$ u arterijskoj krvi bolesnika. Budući da kod većine bolesnika postoji proporcionalan porast $ET\text{-}CO_2$ i $PaCO_2$ za vrijeme insuflacije ugljičnog dioksida, smatra se da je praćenje $ET\text{-}CO_2$ kao neinvazivna metoda dostatno za praćenje zadovoljavajuće ventilacije tih bolesnika. U bolesnika s kroničnim opstruktivnim bolestima pluća te u bolesnika s pridruženim kardiorespiracijskim bolestima postoji mogućnost odstupanja vrijednosti $PaCO_2$ od $ET\text{-}CO_2$.[1] Naime, u tih bolesnika vrijednosti $PaCO_2$ zbog poremećenih ventilacijsko-perfuzijskih odnosa mogu biti znatno veće u odnosu na $ET\text{-}CO_2$. Što su ventilacijsko-perfuzijski poremećaji veći, to je razlika između $ET\text{-}CO_2$ i $PaCO_2$ [$P(a\text{-}ET)CO_2$] veća.[1] Zbog toga se kod tih bolesnika preporučuje postavljanje arterijske linije koja uz kontinuirano praćenje arterijskog tlaka omogućuje učestalu kontrolu plinova u krvi.

Komplikacije u laparoskopskoj kirurgiji

Komplikacije laparoskopske kirurgije dijele se u tri kategorije:[31] vezane uz anesteziju, uzrokovane CO_2-pneumoperitonejem te poslijeoperacijske komplikacije.

Od anesteziooloških komplikacija najčešće se spominje endobronhalna intubacija te regurgitacija i aspiracija želučanog sadržaja. Endobronhalna intubacija nastaje prilikom insuflacije plina u trbušnu šupljinu pri čemu dolazi do skraćenja promjera pluća u kranio-kaudalnom smjeru te »upadanja« tubusa najčešće u desni bronh. Dolazi do poremećaja ventilacije budući da se ventilira samo jedno plućno krilo. Uz povećani otpor strojnoj ventilaciji javlja se hipoksija i hiperkapnija. Provjerom i prilagođavanjem položaja tubusa ovi simptomi nestaju.

Laparoskopski kirurški zahvati vezani su uz povećanu učestalost regurgitacije i aspiracije želučanog sadržaja te je kod svih bolesnika, kao što je već ranije naglašeno, potrebno provesti odgovarajuću premedikaciju radi smanjenja tih komplikacija.[8–10]

Od komplikacija vezanih uz CO_2-pneumoperitonej izdvajaju se supkutani emfizem, pneumotoraks i vrlo rijetka, ali potencijalno smrtonosna komplikacija, embolija uzrokovana ugljičnim dioksidom. Supkutani emfizem je relativno benigna komplikacija koja nastaje prodorom ugljičnog dioksida iz trbušne šupljine u supkutano tkivo. Klinički se očituje potkožnim krepitacijama, tahikardijom, hipertenzijom i porastom $ET\text{-}CO_2$.[32] Ako se simptomi emfizema ne prepoznaju na vrijeme, može se razviti hipoksija praćena i pojavom aritmija.[33] Hiperventilacija 100%-tnim kisikom i eliminacija pneumoperitoneja uz stalno praćenje bolesnika terapijske su smjernice liječenja supkutanog emfizema.

Pneumotoraks je rijetka komplikacija (0,03%)[34] koja nastaje kao posljedica lezije dijafragme i pleure kirurškim instrumentima, iako može nastati i spontano na mjestu prijašnjih lezija. Cijanoza, hipoksija, tahikardija, auskultacijski oslabljeno ili nečujno disanje klinički su simptomi pneumotoraksa. Osnove terapije sastoje se u prekidanju insuflacije plina u trbušnoj šupljini i ovisno o veličini pneumotoraksa, drenaži prsišta.

Kao što smo već spomenuli embolija uzrokovana ugljičnim dioksidom jedna je od najozbiljnijih i potencijalno smrtonosnih komplikacija laparoskopske kirurgije.[35] Ulazak male količine tog plina u cirkulaciju prolazi bez posljedica budući da ugljični dioksid nema tendenciju stvaranja mjehurića i vrlo brzo se resorbira putem splanhničke cirkulacije. Međutim ako velike količine CO_2 uđu u centralnu vensku cirkulaciju preko otvorenih venskih kanala, ili ako je protok kroz splanhničku cirkulaciju smanjen zbog previsokog intraabdominalnog tlaka ili periferne vazokonstrikcije, mogu nastati vrlo ozbiljni hemodinamski i respiracijski poremećaji. Klinički znakovi CO_2-embolije ovise o volumenu emboliziranog plina. Kod manjih volumena čujemo auskultacijski promijenjene srčane tonove i tihi sistolični šum, dok prisutnost veće količine CO_2 u desnom srcu proizvodi vrlo glasan zvučni efekt koji se često može čuti i bez stetoskopa, a opisuje se kao zvuk okretanja mlinskog kamena (mill-whill). Ove auskultacijske fenomene prati naglo nastala hipotenzija, poremećaji srčanog ritma, promjene $ET\text{-}CO_2$, cijanoza i/ili plućni edem. Nagli porast $ET\text{-}CO_2$ može značiti minimalnu CO_2-embolizaciju, no ako nakon porasta $ET\text{-}CO_2$ slijedi nagli pad, to je znak masivne embolizacije plućne cirkulacije i akutnog popuštanja desnog srca.[1]

Potrebno je odmah prekinuti kirurški zahvat, izvršiti desuflaciju pneumoperitoneja uz hiperventilaciju 100%-tnim kisikom. Bolesnika treba postaviti u lijevi lateralni položaj s glavom dolje (Durantov položaj) te što je brže moguće postaviti centralni venski kateter i izvršiti evakuaciju plina iz desnog srca. Ako dođe do srčanog zastoja, potrebno je započeti s kardiopulmonalnom reanimacijom.[1]

Poslijeoperacijske komplikacije uključuju poslijeoperacijsku bol, mučninu i povraćanje te mogućnost nastanka tromboembolija.

Bol u ramenom pojasu je bolni osjet karakterističan za laparoskopsku kirurgiju. Najčešće nastaje zbog podražaja subdijafragmalne regije plinom iz trbušne šupljine u tijeku kirurškog zahvata, no javlja se i u poslijeoperacijskom periodu zbog zaostalih plinova u trbušnoj šupljini. Bol u ramenom pojasu nastaje zbog podražaja freničkog živca koji inervira dijafragmu, a prima vlakna od trećeg i petog živca koji su odgovorni za inervaciju ramenog pojasa. Nakon kirurškog zahvata zaostali CO_2 se obično skuplja u supfreničkom prostoru te u reakciji s vodom iz abdominalne šupljine stvara blagu ugljičnu kiselinu koja bolno podražuje dijafragmu.[36,37] Postavljanjem abdominalnog drena smanjuje se bolnost budući da se plin osim resorpcije dijelom eliminira i putem drena.[38,39] Bol je kratkotrajna karaktera, ne traje duže od 48 sati i dobro se kontrolira blagim analgeticima.[36] Osim odstranjenja rezidualnog plina, postoji i čitav niz mjera za koje se smatra da mogu utjecati na smanjenje boli u poslijeoperacijskom periodu. Smanjenje IAT, ovlaživanje i zagrijavanje insufliranog plina, upotreba nekih drugih plinova (helij, argon ili N_2O), smanjenje veličine radnih troakara te intraperitonealna aplikacija lokalnog anestetika. Intraperitonealna aplikacija lokalnog anestetika u području ležišta žučnog mjehura na kraju kirurškog zahvata prema nekim istraživanjima dovodi do značajnog smanjenja poslijeoperacijske boli, uključujući i bol u ramenom pojasu.[40] Međutim, iako su neka istraživanja dala oprečne rezultate,[41] ova tehnika zaživila je danas u praksi mnogih bolnica. Mučnina i povraćanje su komplikacije karakteristične za gotovo sve kirurške zahvate u općoj anesteziji, no učestalost mučnine i povraćanja značajno je veća kod bolesnika operiranih laparoskopskim načinom te učestalost prema nekim autorima doseže i do 72%.[42] Kao razlog tako visoke učestalosti navode se mnogobrojni čimbenici od kojih su najvažniji distenzija peritoneja, podražaj dijafragme ugljičnim dioksidom te upotreba dušičnog oksidula. Odstranjenje ili smanjenje dušičnog oksidula, poslijeoperacijska primjena metoklopramida 10–20 mg, ondansetrona 4 mg, tropisetrona 5 mg ili granisetrona 3 mg intravenski ili profilaktički droperidola 0,625 mg neposredno prije kraja kirurškog zahvata, mjere su smanjenja poslijeoperacijskog povraćanja i mučnine.[42–44] Jednako tako sam izbor anestezije i anestetika može utjecati na smanjenje poslijeoperacijske mučnine i povraćanja. Totalna intravenska anestezija uz upotrebu propofola, anestetika za koji je poznato da posjeduje antiemetska svojstva, smanjuje muč-

ninu i povraćanje u poslijeoperacijskom periodu u odnosu na balansiranu anesteziju (sevofluran, fentanil).[21]

I na kraju od komplikacija svakako treba spomenuti i tromboembolije. Zbog pneumoperitoneja, venske staze te obrnutog Trendelenburgova položaja laparoskopski kirurški zahvati povećavaju rizik od nastanka duboke venske tromboze, a time ujedno i rizik od nastanka tromboembolije. Međutim, zbog mehaničke tromboprofilakse koja uključuje upotrebu elastičnih zavoja i brze mobilizacije bolesnika, učestalost tromboembolija vrlo je niska i iznosi između 0–0,68%[45] te je pitanje potrebe provođenja medikamentone tromboprofilakse još i sad oprečno. Prijeoperacijska medikamentona profilaksa preporučuje se stoga kod bolesnika sa srednjim i visokim rizikom od nastanka tromboembolijskih komplikacija, a uključuje primjenu niskomolekularnog heparina, ili dekstrana tijekom hospitalizacije, dok se kod bolesnika visokog rizika preporučuje primjena antikoagulantne terapije i nakon odlaska iz bolnice.[46]

Zaključak

Minimalno invazivni način izvođenja laparoskopskih kirurških zahvata zahtijeva od anesteziologa izbor anestetika i anestezije koja će bolesniku omogućiti brz poslijeoperacijski oporavak i malobrojne perioperacijske komplikacije. Anestezioloska tehnika izbora je opća endotrahealna anestezija uz kontroliranu mehaničku ventilaciju, čime se smanjuje rizik od aspiracije želučanog sadržaja te izbjegava nastajanje hiperkarbije sa svim njezinim posljedicama.

Uz pažljivo praćenje i monitoriranje patofizioloških promjena te rano prepoznavanje i sprječavanje komplikacija, laparoskopski kirurški zahvati danas za bolesnika predstavljaju sigurnu kiruršku tehniku.

LITERATURA

1. *Cozza C, Rambaldi M, Affuso A, Montanari C.* Anesthesia. U: Meinero M, Meloti G, Mouret PH, ur. Laparoscopic surgery. Milano: Masson; 1993, str. 77–89.
2. *Lichtor JL.* Psychological preparation and Preoperative medication. U: Miller RD, ur. Anesthesia. New York: Churchill Livingstone; 1990, str. 895.
3. *Morgan GE, Mikhail MS.* Clinical Anaesthesiology. 2. izd. Stanford: Appleton & Lange, 1996.
4. *Cohen SE, Woods WA, Wyner J.* Antiemetic efficacy of droperidol and metoclopramide. Anesthesiology 1984;60:67.
5. *Willson EB, Bass CS, Abrameit W, Roberson R, Smith RW.* Metoclopramide versus ondansetron in prophylaxis of nausea and vomiting for laparoscopic cholecystectomy. Am J Surg 2001;181:138–41.
6. *Helmy SA.* Prophylactic antiemetic efficacy of ondansetron in laparoscopic cholecystectomy under total intravenous anaesthesia. A randomized, double-blind comparison with droperidol, metoclopramide and placebo. Anaesthesia 1999;54:266–271.
7. *O'Connor TA, Basak J, Parker S.* The effect of three diferent ranitidine dosage regimens on reducing gastric acid and volume in ambulatory surgical patients. Pharmacotherapy 1995;15:170–5.
8. *Popat MT, Dyar OJ, Bloog CE.* Comparison of the effects of oral nizatidin and ranitidin on gastric volume and pH in patients undergoing gynecological laparoscopy. Anaesthesia 1991;46:816–9.
9. *Atanassof PG, Rohling R, Alon E, Brull SJ.* Effects of single dose oral ranitidine and sodium citrate on gastric pH during and after general anaesthesia. Can J Anaest 1995;42:381–6.
10. *Aromaa U, Kalima TV.* Ranitidine and prevention of pulmonary aspiration syndrom. Acta Anaestesiol Scand 1986;30:10–2.
11. *Escolano F, Sierra P, Ortiz JC, Cabrera JC, Castano J.* The efficiency and optimum time of administration of ranitidine in the prevention of acid aspiration syndrome. Anaesthesia 1996;51:82–4.
12. *De Grood PM, Ilarberts JB, Van Egmond J, Crul JF.* Anaesthesia for laparoscopy. A comparison of five techniques including propofol, ethomidate, thiopentone and isoflurane. Anaesthesia 1987;42:815–23.
13. *Kenefick C, Leader A, Maltby JR, Taylor PJ.* Laparoscopy: blood-gas values and minor sequele associated with three techniques based on isoflurane. Br J Anaesth 1987;59:189–94.
14. *Ding Y, Freedman B, White PF.* Recovery following outpatient's anaesthesia: use on enfluran versus propofol. J Cin Anaest 1993;5:447–50.
15. *Ranta P, Nuutinen L, Laitinen J.* The role of nitrous oxide in postoperative nausea on recovery in patients undergoing upper abdominal surgery. Acta Anestesiol Scand 1991;35:339–41.
16. *Sengupta P, Plantevin OM.* Nitrous oxide and day-case laparoscopy: effects on nausea, vomiting and return to normal activity. Br J Anesth 1988; 60:570–3.
17. *Junghans T, Bohm B, Meyer E.* Influence of nitrous oxide anaesthesia on venous gas embolism with carbon dioxide on helium during pneumoperitoneum. Surg Endosc 2001;15:1237–8.
18. *Gray JM, Kenny GN.* Development of the technology for »Diprifusor« TCI system. Anaesthesia 1998;53:22–27.
19. *Bailie R, Craig G, Restall J.* Total intravenous anesthesia for laparoscopy. Anesthesia 1987;44:60–3.
20. *Suttner S, Boldt J, Schmidt C, Piper S, Kumle B.* Cost analysis of target – controlled infusion based anesthesia compared with standard anesthesia regimen. Anesth Analg 1999;88:77–82.
21. *Juchenhofel S, Feisel C, Schmidt HJ, Biedler A.* TIVA with propofol – remifentanil or balanced anesthesia with sevoflurane – fentanyl in laparoscopic operation. Hemodynamics, awakenining and adverse effects. Anaesthesist 1999;48:807–12.
22. *Gramatica L et al.* Laparoscopic cholecystectomy performed under regional anesthesia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Surg Endosc 2002;16:472–5.
23. *Pursnani KG, Bazza Y, Calleja M, Mughal MN.* Laparoscopic cholecystectomy under epidural anesthesia in patients with chronic respiratory disease. Surg Endosc 1998;8:1082–4.
24. *Crabtree JH, Fishman A.* Videoscopic surgery under local and regional anesthesia with helium abdominal insufflation. Surg Endosc 1999;13:1035–9.
25. *Spivak H et al.* Laparoscopic extraperitoneal inquinal repair with spinal anesthesia and nitrous oxide insufflation. Surg Endosc 1999;13:1026–9.
26. *Stewart AV, Vaghadi H, Callins L, Mitchell GW.* Small-dose selective spinal anesthesia for short duration outpatient gynecological laparoscopy: recovery characteristics compared with propofol anesthesia. Br J Anaesth 2001;86:570–2.
27. *Pecoraro AP, Cacchione RN, Sayad P, Williams ME, Ferzli GS.* The routine use of diagnostic laparoscopy in the intensive care unit. Surg Endosc 2001;15:638–41.
28. *Poindexter AN, Abdul-Malek M, Fast JE.* Laparoscopic tubal sterilization under local anesthesia. Obstet Gynecol 1990;75:1060–2.
29. *Pendurthi TK, DeMaria EJ, Kellum M.* Laparoscopic bilateral hernia repair under local anesthesia. Surg Endosc 1995;9:197–9.
30. *Ferzli G, Sayad P, Kasisht B.* The feasibility of laparoscopic extraperitoneal hernia repair under local anesthesia. Surg Endosc 1999;13:588–90.
31. *Borton M.* Laparoscopic compications prevention and management. Toronto: BC Decker; 1986.
32. *Kent RB III.* Subcutaneous emphysema and hypercarbia following laparoscopic cholecystectomy. Arch Surg 1991;126:1154–6.
33. *Mršić V, Nesek-Adam V, Murselović T.* Subcutaneous emphysema and hypercarbia in laparoscopic surgery. Proceedings of the 2nd Congres of Endoscopic Surgery of Slovenia with International Participation. Ljubljana: 1995, str. 45.
34. *Sharma KC, Kabinoff G, Ducheine Y, Tierney J, Brandstetter RD.* Laparoscopic surgery and its potential for medical complications. Heart Lung 1997;26:52–64.
35. *Cottin V, Delafosse B, Viale JP.* Gas embolism during laparoscopy: a report of seven cases in patients with previous abdominal surgical history. Surg Endosc 1996;10:166–9.
36. *Ure AB, Troidi H, Spangenberger W, Dietrich A, Lefering R, Neugebauer E.* Pain after laparoscopic cholecystectomy. Surg Endosc 1994;8:90–6.
37. *Nesek-Adam V, Mršić V, Budinščak I, Velnić D, Čala Z, Rašić Ž.* Pain in laparoscopic surgery. Croat J Gastroenterol Hepatol 1997;5:7–9.
38. *Mršić V, Nesek-Adam V, Budinščak I, Smiljanić A, Čala Z, Rašić Ž.* Effect of abdominal drainage on postoperative shoulder pain in laparoscopic cholecystectomy. Croat J Gastroenterol Hepatol 1997;6:41–3.
39. *Abott J, Hawe J, Srivastava P, Hunter D, Garry R.* Intraperitoneal gas drain to reduce pain after laparoscopy: randomized masked trial. Obstet Gynecol 2001;98:97–100.
40. *Mraović B, Jurišić T, Kogler-Majerić V, Suštić A.* Intraperitoneal bupivacin for analgesia after laparoscopic cholecystectomy. Acta Anesthesiol Scand 1997;41:193–6.
41. *Joris J, Thiry E, Paris P, Weerts J, Lamy M.* Pain after laparoscopic cholecystectomy; characteristics and effects of intraperitoneal bupivacin. Anesth Analg 1995;81:379–384.
42. *Naguib M et al.* Prophylactic antiemetic therapy with ondansetron, tropisetron, granisetron and metoclopramid in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: a randomized double-blind comparison with placebo. Can J Anesth 1996;43:226–31.
43. *Morin AM et al.* Effect of low-dose droperidol on postoperative anxiety, tension, overall mood and PONV. Anaesthesist 1999;48:19–25.
44. *Nesek-Adam V, Mršić V, Grizelj-Stojčić E, Smiljanić A, Rašić Ž, Pasini Ž.* Mučnina i povračanje nakon laparoskopske kolecistektomije. 6. hrvatski kongres endoskopske kirurgije. Knjiga sažetaka. Split: 2001, str. 150.
45. *Martinez-Ramos C et al.* Changes in hemostasis after laparoscopic cholecystectomy. Surg Endosc 1999;13:476–9.
46. *Smiljanić A, Mršić V, Čala Z, Rašić Ž, Velnić D, Perko Z.* Petogodišnje iskustvo u profilaksi tromboembolije kod laparoskopskih operacija. 4. hrvatski kongres endoskopske kirurgije. Knjiga sažetaka. Osijek: 1997, str. 48.

Pregledi
Reviews

SUVREMENO KIRURŠKO LIJEČENJE TUMORA SELARNE REGIJE

CONTEMPORARY SURGICAL TREATMENT OF SELLAR REGION TUMORS

ŽIVKO GNJIDIĆ*

Deskriptori: Neurokirurški zahvati – metode; Tursko sedlo – kirurgija; Tumori hipofize – kirurgija

Sažetak. Zahvaljujući sve boljoj dijagnostici, a prije svega neuroradiološkim metodama, bilježi se sve veća incidencija tumora selarne regije među kojima su najčešći adenomi hipofize. Tumori selarne regije uzrokuju oštećenje funkcije hipotalamičko-hipofizne osi, kao i okolnih neurovaskularnih struktura. Unatoč razvoju medikamentne i iradijacijske terapije, operacijsko liječenje još je dominantna metoda njihova liječenja. Autor u radu iznosi pregled suvremenih kirurških metoda liječenja tumora selarne regije, kao i osvrt na druge adjuvantne metode osobito medikamentne. Opisuju se rezultati operacijskog liječenja na više od 1200 bolesnika operiranih tijekom 20 godina zbog tumora selarne regije, kao i komplikacije i nuspojave. Autor se zalaže za poštivanje modernih sporazuma u standardizaciji rezultata liječenja tumora selarne regije, kao i konsenzusa o stručnoj i tehnološkoj opremljenosti liječnika i ustanova koje se bave ovim složenim poslom.

Descriptors: Neurosurgical procedures – methods; Sella Turcica – surgery; Pituitary neoplasms – surgery

Summary. Due to improved diagnostics, and primarily neuroradiological methods, an increased incidence of sellar region tumors is marked, among which the most common are pituitary adenomas. Sellar region tumors cause dysfunctions of the hypothalamo-pituitary axis as well as surrounding neurovascular structures. Despite the development of pharmacological and radiation therapy, surgical treatment is in these cases still a dominant therapeutical method. The author displays an overview of contemporary surgical methods for the treatment of sellar region tumors, as well as an overview of other adjuvant methods, especially pharmacological. Described are the results of over 1200 patients surgically treated during the past 20 years for sellar region tumors, as well as their complications and adverse effects. The author argues for respecting modern consensus on standardization of results of treating sellar region tumors as well as the consensus on professional and technical equipment of doctors and institutions that deal with this complex work.

Liječ Vjesn 2004;126:26–31

Selarna regija malen je prostor u središtu baze lubanje, građen od velikog broja različitih tkiva. Intiman odnos neuralnih, žljezdanih, vaskularnih, meningalnih, koštanih i epitelnih struktura omogućuje široku paletu patoloških procesa u vrlo maloj regiji.

Adenomi hipofize na prvom su mjestu po učestalosti, no susrećemo i druge ekspanzivne procese: kraniofaringeome, meningeome, hipotalamičke i optičke gliome, hordome i hondrome, germinome, teratome, lipome, dermoidne i epidermoidne ciste, zrnatostanične tumore i rijetke primarno maligne tumore hipofize te metastaze. Susrećemo i promjene koje nisu neoplazme, ali se lokalno ponašaju ekspanzivno: selarne i supraselarne ciste, aneurizme i druge vaskularne malformacije. Inflamatorne bolesti kao što su apscesi hipofize, sarkoidoza, histiocitoza X ili limfocitni hipofizitis mogu imitirati kliničku sliku tumora hipofize.[1]

Prema starim statističkim podacima oko 10% svih intrakranijalnih tumora činili su adenomi hipofize. S povećanom dostupnošću kompjutorizirane tomografije (CT) i magnetske rezonancije (MR) zapaža se sve veći broj novootkrivenih bolesnika s tumorima hipofize. Kuratsu nalazi 18,3% adenoma hipofize među svim intrakranijalnim tumorima.[2] Budući da su mnogi slučajno otkriveni, u novije se vrijeme nazivaju »incidentalomi«.[3]

Najčešće zajedničke osobine tumora selarne regije su biološka benignost, ekstracerebralno podrijetlo i klinički entitet. Ova svojstva osobito su karakteristična za adenome hipofize.

Klinička slika tumora ove regije dijeli se na dvije grupe poremećaja:

1. Endokrinološki poremećaji zbog hipersekrecije hormonalno aktivnih adenoma hipofize:
   – akromegalija zbog hipersekrecije hormona rasta (HR)
   – Cushingova bolest zbog hipersekrecije adrenokortikotropnog hormona (ACTH)
   – sindrom amenoreje-galaktoreje zbog hipersekrecije prolaktina (PRL)
   – hipertireoza zbog hipersekrecije tireotropnog hormona (TSH)
2. Prostorne lezije zbog kompresije na susjedne anatomske strukture:
   – hipopituitarizam zbog lezije hipotalamičko-hipofizne osi
   – neurološki ispadi zbog lezije neuralnih struktura (hijazmatski sindrom, sindrom kavernoznog sinusa itd.).

Dijagnostika tumora selarne regije je kompleksna i zahtijeva multidisciplinarni timski pristup te primjerenu tehničku opremljenost. Stoga se i preporuča da se dijagnostikom i liječenjem tumora selarne regije bave adekvatno opremljene ustanove u kojima rade specijalno educirani stručnjaci.[4]

Dijagnostička obrada tumora selarne regije sastoji se od sljedećih elemenata:

1. klinički pregled obuhvaća iscrpnu anamnezu te detaljan somatski i neurološki pregled
2. endokrinološkom obradom dokazujemo eventualnu hipersekreciju hormona i ispitujemo rezervu funkcije hipofize
3. neurooftalmološkom obradom ispitujemo vid, očnu pozadinu, vidno polje i motilitet bulbusa
4. magnetska rezonancija je ključna pretraga u okviru neuroradiološke obrade.

* **Klinika za neurokirurgiju kliničke bolnice »Sestre milosrdnice«** (dr. sc. Živko Gnjidić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Ž. Gnjidić, Klinika za neurokirugiju, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«, Vinogradska cesta 29, 10000 Zagreb

Primljeno 19. ožujka 2003., prihvaćeno 30. listopada 2003.

Liječenje tumora selarne regije polivalentno je s izrazitim trendom razvoja novih i poboljšanja postojećih terapijskih metoda. Ciljevi terapije vrlo su zahtjevni i rijetko koji oblik terapije može ih u cijelosti zadovoljiti: ukloniti simptome i znakove bolesti, normalizirati hormonalni status, odstraniti kliničke i radiološke znakove postojanja tumora, popraviti kvalitetu i dužinu života bolesnika te prevenirati komplikacije.

Operativno liječenje predstavlja prvu liniju u terapiji tumora selarne regije. Najčešće se rabi klasični transsfenoidalni pristup, rijetko transkranijalni, a u novije vrijeme i endoskopski pristup.

Medikamentno liječenje provodi se u indiciranim slučajevima hormonalno aktivnih adenoma: prolaktinomi dopaminskim agonistima, somatotropinomi analozima somatostatina, a adenomi koji secerniraju ACTH inhibitorima steroidogeneze.

Iradijacijska terapija osim konvencionalnih izvora zračenja i brahiterapije za ovu regiju sve češće rabi radiokirurške metode: gama-nož i stereotaktičko zračenje linearnim akceleratorom. Kemoterapija se provodi u rijetkim slučajevima karcinoma hipofize.

Genska terapija vjerojatno će nakon vrlo opsežnih istraživanja koja su u tijeku u budućnosti biti primjenljiva. Hormonska supstitucijska terapija često prati navedene oblike liječenja.

Povijesno gledano, prilično kasno, Pierre Marie 1886. godine opisuje dva akromegalična bolesnika s nalazom adenoma hipofize. Ovo možemo smatrati početkom neuroendokrinološke fiziologije, ali i početkom kirurškog interesa za tu žlijezdu. Horsley je 1904. godine u Londonu izveo prvu uspješnu operaciju tumora hipofize transkranijalnim pristupom. Schloffer, nakon višegodišnjeg izučavanja poštednijeg pristupa hipofizi 1907. godine izveo u Innsbrucku je prvu transsfenoidalnu operaciju adenoma hipofize. Od tada sve veći broj kirurga operira tumore hipofize, s različitim uspjehom, koristeći se jednim od navedenih pristupa.[5] Zadnjih 40 godina, zbog koncepcije što manje invazivnosti i zahvaljujući razvoju novih tehnologija, prevagnuo je transsfenoidalni pristup. Danas se više od 95% svih adenoma hipofize operira ovom tehnikom. Preostalih 5% adenoma hipofize operiramo transkranijalnim pristupom, uz napomenu da im često prethodi transsfenoidalna operacija kao prvi akt. Prvu operaciju adenoma hipofize na našim prostorima izveo je prof. dr. Aleksandar Blašković 1922. godine u Kliničkoj bolnici »Sestre milosrdnice«. Slijedila ga je plejada liječnika, uspješno i kontinuirano se baveći ovom problematikom zadnjih 80 godina.[6]

Velikan neurokirurgije, a osobito kirurgije hipofize, Harvey Cushing zapisao je 1926. godine: »*Kirurgija hipofize u sadašnje vrijeme, praktički je u kamenom dobu svog razvoja. Doći će vrijeme, možda ne tako daleko, kad će nam biokemičari pokazati kako liječiti većinu najčešćih funkcionalnih adenoma hipofize.*«[7] Cushing je bio vješt i darovit neurokirurg, koji je na vrhuncu svoje karijere shvatio da se patološko zbivanje događa na molekularnoj razini. Tim smjerom krenula je plejada istraživača čiji je rad rezultirao velikim otkrićima i bio nagrađen brojnim nobelovim Nagradama za područje biomedicine. Na temelju tih otkrića zasnovane su posve nove i originalne koncepcije medikamentnog liječenja hormonalno aktivnih adenoma, osobito prolaktinoma. Rezultati medikamentnog liječenja adenoma hipofize zasad su ograničeni, međutim koncepcija njihova djelovanja puno obećava.

Usporedo s razvojem neurokirurških metoda liječenja tumora hipofize počinje i primjena iradijacijske terapije koja je također prolazila brojne konceptualne i tehnološke promjene i unapređenja. Danas se za nove tehnike sve češće upotrebljavaju izrazi radiokirurgija, gama-nož i slično.

Jules Hardy od 1962. godine primjenjuje mikroskop tijekom transsfenoidalne operacije tumora hipofize. Uslijedile su i prve publikacije o selektivnim operacijama mikroadenoma hipofize. Uporaba prirodnih slobodnih prostora, nosne šupljine i sfenoidalnog sinusa, za pristup u središte baze lubanje, u selu turciku, a potom i u širu periselarnu regiju, uz minimalnu operativnu traumu, dala je ovoj operaciji atribut preteče (pionira) u koncepciji tzv. minimalno invazivne kirurgije.[5] Ovako standardizirana operacija doživljava i dalje brojne modifikacije i unapređenja, međutim njezina osnovna ideja i strategija ostaje nepromijenjena gotovo cijelo stoljeće.

Bolje poznavanje mikrokirurške anatomije i bolji mikrokirurški instrumentarij omogućili su pristup na patološke procese klivusa, kavernoznog sinusa i supraselarnih cisterna. Fraioli primjenjuje transmaksilosfenoidalni pristup tumorima koji zahvaćaju medijalni zid kavernoznog sinusa. Taj pristup omogućuje direktnu vizualizaciju intrakavernoznog dijela karotidne arterije tijekom odstranjenja tumora. Proširenje tumora lateralno od karotidne arterije limitirajući je čimbenik za ovaj pristup.[8] Arita primjenjuje kosi transsfenoidalni pristup za resekciju adenoma proširenih u medijalni dio kavernoznog sinusa. Koristi se modificiranim spekulumom koji omogućuje dobru ekspoziciju lateralnog zida sfenoidalnog sinusa i medijalnoga donjeg dijela kavernoznog sinusa.[9] Kitano i Taneda pristupaju paraselarnim tumorima otvaranjem sfenoida i stražnjeg etmoida na strani tumorske lezije.[10] Od 1996. godine mi smo u 19 slučajeva paraselarnog širenja adenoma primijenili prošireni, tzv. kosi transsfenoetmoidalni pristup koji je sinteza prethodnih tehnika.[11]

Supraselarne tumore bez povećanja sele turcike (kraniofaringeomi i ektopični supraselarni adenomi vezani za držak hipofize), koji su tradicionalno rješavani transkranijalnim pristupom, uspješno su resecirali Koury i Mason modificiranim transsfenoidalnim pristupom.[12,13] Proširenje transsfenoidalnog pristupa radi boljeg prikaza baze lubanje za rješavanje paraselarnih i klivalnih patoloških procesa detaljno su opisali Couldwell i Weis.[14] Kombinacijom različitih pozicija spekuluma i uporabom asimetričnih retraktora omogućena je vizualizacija različitih dijelova baze lubanje, a resekcija kosti može biti proširena u superiornom, inferiorniom i lateralnim smjerovima. S tim modifikacijama, prošireni transsfenoidalni pristup omogućava odstranjenje tumora koji rastu izvan tradicionalnih okvira sele turcike i supraselarnih cisterna.

Važna osobina transsfenoidalne operacije jest visok stupanj sofisticiranosti. To svojstvo zasnovano je na provođenju različitih oblika intraoperativne kontrole.

Dobar operacijski mikroskop omogućuje direktan pogled u vidno polje koje je u ovim operacijama vrlo usko zbog poznatih anatomskih odnosa. Makroadenomi hipofize često se šire ekstraselarno, a njihov je promjer znatno veći nego što je promjer otvora spekuluma kroz koji se izvodi operacija. U takvim slučajevima operater se koristi ogledalom (indirektoskopija), za pogled »iza ugla«. Bushe i Halvers publicirali su prvu upotrebu endoskopa u kirurgiji hipofize 1978. godine.[15] Njegova popularizacija nije se povećala do sredine 1990-ih godina kad su endoskopske operacije sinusa praktički istisnule konvencionalne otvorene tehnike. Izvanredna vizualizacija i kirurški rezultati postignuti u endoskopskim operacijama sinusa, ponukali su neurokirurge da istraže njegovu primjenu u tranassfenoidalnim operacijama.[16] Kutni endoskopi mogu pomoći da se otkrije rezidualni dio tumora skriven od direktnog pogleda kroz mikroskop. Ovakvim pogledom »iza ugla« koristili smo se i mi s pomoću krutog sinusoskopa koji upotrebljavamo od 1982. godine.[17,18] Endoskopski instrumenti priključeni na videosustav omogućuju još bolju vizualizaciju operacijskog polja.

Radiološka kontrola obavlja se mobilnim digitalnim rendgenskim aparatom s dva ekrana i mogućnošću memoriranja slike. Rendgenska kontrola pozicije instrumenata tijekom operacije ponekad je vrlo važna. Prikaz šupljine nastale odstranjenjem adenoma i njezina usporedba s dimenzijama i oblikom tumora na CT ili MR snimkama učinjenim prije operacije, zna-

čajan je pokazatelj stupnja radikaliteta tijekom operacije.[17,18] U bogatijim sredinama operacijske sale opremljene su CT i MR aparatima za intraoperacijsku kontrolu, tako da neurokirurg tijekom operacije ima uvid u stupanj odstranjenosti tumora ili eventualne intraoperacijske komplikacije.[19]

Navigacijski sustav moderno je tehnološko pomagalo koje omogućuje pouzdano pronalaženje vrlo nepreglednih i teško dostupnih detalja u operacijskoj regiji. Iskusan operater dobro se snalazi u selarnom području. Zbog ekstenzivnosti patološkog procesa, anatomskotopografski odnosi katkad su posve poremećeni te su orijentacija i rad u takvom prostoru riskantni. Navigacijski sustavi omogućuju dobru prostornu orijentaciju i smanjuju rizik od vrlo ozbiljnih komplikacija.[20]

Adenomi hipofize često se šire lateralno, utiskuju se ili infiltriraju u kavernozni sinus, u kojem se osim 3, 4, 5. i 6. kranijalnog živca nalazi intrakavernozni dio karotidne arterije. U 5% slučajeva prednje koljeno sifona karotide smješteno je intraselarno. Ove činjenice upozoravaju na velik rizik od intraoperativne lezije karotidne arterije koja može završiti teškim invaliditetom ili letalno. U detekciji karotidne arterije pomaže specijalna mikrokirurška doplerska sonda te je moguće ekstenzivnije i radikalnije odstranjenje tumora.[21]

Hitna intraoperacijska histološka analiza na smrznutim preparatima od velike je pomoći tijekom operacije. U većini slučajeva iskusan neurokirurg makroskopski razlikuje tkivo adenoma od zdravog tkiva hipofize. Granica između ova dva tkiva katkad je posve jasna, međutim, osobito kod invazivnih adenoma ona je nejasna. Radi postizanja što boljeg rezultata, osobito kod hormonalno aktivnih tumora, nužna je pomoć iskusnog neuropatologa, koji na malom smrznutom preparatu daje odgovor radi li se o tumoru ili adenohipofizi.[18]

Hitno intraoperacijsko određivanje hiperproduciranog hormona (HR) dobar je pokazatelj uspješnosti operacije.[22] Razvili smo originalnu metodu za brzo određivanje HR-a.[23]

Većinu bolesnika sa somatotropnim adenomima i kliničkom slikom akromegalije liječimo operativno. U slučaju čvrste medicinske kontraindikacije ili bolesnikova odbijanja operacije poseže se za analozima somatostatina. Njihov je učinak tumoristatski, a ne tumoricidan. Skvrčavanje tumora je djelomično, a rast se naglo nastavlja nakon prestanka primjene lijeka. Nepovoljna strana ove terapije je nekomforan način primjene lijeka i njegova cijena. Valja očekivati razvoj novih oblika molekula analoga somatostatina čiji će učinak biti tumoricidan, način primjene prikladniji, a cijena prihvatljivija.[24,25]

Rezidue somatotropnog adenoma na teško dostupnim mjestima, kao što je kavernozni sinus, ako procijenimo da ih reoperacijom ne možemo u cijelosti ukloniti, tretiramo iradijacijom čiji je učinak tumoricidan. Moderne, tzv radiokirurške tehnike kao što je gama-nož, omogućuju jednokratnu primjenu tumoricidne doze zračenja te minimalno ozračenje okolnih anatomskih struktura.[26]

Cushingova bolest uzrokovana ACTH-adenomom hipofize je rijetka, progresivna i smrtonosna bolest i najzahtjevniji je klinički entitet u pituitarnoj kirurgiji. Velika biološka aktivnost ACTH uzrokuje jasnu kliničku sliku Cushingove bolesti rano, kad je adenom vrlo malen, te ga uobičajenim metodama neuroradiološke dijagnostike (CT i MR) često ne možemo verificirati. MR selarne regije zajedno s mjerenjem ACTH u uzorcima krvi iz donjega petroznog sinusa potvrđuju dijagnozu i lokalizaciju u 80% slučajeva, dok u preostalih 20% to ostaje nepoznanica.[27] Zbog toga se često postavlja indikacija za operacijsku eksploraciju i liječenje na temelju kliničke i laboratorijske slike.

ACTH-adenomi rijetko su solitarni. Čini se da češće počinju rasti kao difuzna hiperplazija ACTH-stanica koje se s vremenom stapaju u veće otočiće stanica i formiraju multiple mikroadenome. Stoga identifikacija i odstranjenje jednog ili nekoliko mikroadenoma nije garancija radikalne operacije koja će dovesti do remisije bolesti. ACTH-adenomi imaju veći indeks proliferativnosti i češće su invazivni. Mogućnost ektopične sekrecije ACTH češća je nego kod drugih hormonalno aktivnih tumora. Iako se inhibitorima steroidogeneze može djelomično suprimirati klinička slika, u slučaju neuspjeha kirurške terapije, zbog naravi bolesti poseže se za iradijacijskom terapijom ili hipofizektomijom. U rijetkim slučajevima potrebno je učiniti i obostranu adrenalektomiju.[28,29]

Dopaminski agonisti pokazali su vrlo moćan učinak na prolaktinome. Osim blokade sinteze prolaktina u većoj ili manjoj mjeri propadaju adenomske stanice i proliferira fibrozno tkivo, što dovodi do skvrčavanja adenoma. Odgovor na ovu terapiju nije u svim slučajevima jednak i kreće se od jedva zamjetnog do gotovo potpunog nestajanja adenoma. Česte su pojave loše podnošljivosti ove terapije, ali ih većina bolesnika može tolerirati.

Kabergolin je unaprijedio medikamentnu terapiju prolaktinoma, tako da se operacija kao primarna terapija prolaktinoma rjeđe prakticira.[30] Ipak naglasit ću neke nedostatke medikamentnog pristupa. Navedeni lijekovi nisu tumoricidni. Prolaktinemiju mogu uzrokovati i brojni drugi ekspanzivni procesi u periselarnoj regiji, tzv. »pseudoprolaktinomi«. Na njih navedeni lijekovi neće djelovati, a izgubit će se katkad dragocjeno vrijeme. Pouzdana dijagnoza prolaktinoma postavlja se samo imunohistološkom verifikacijom.

Tijekom 20 godina bavljenja kirurgijom hipofize operirao sam 119 prolaktinoma. Tumori koji nisu prethodno dugotrajno medikamentno tretirani bili su uglavnom mekani i bez znakova atherentnosti za okolne anatomske strukture. Nježnom mikrokirurškom tehnikom mogli smo ih odstraniti i postići normalizaciju u više od 90% slučajeva, kao i kod somatotropnih adenoma.

Međutim kad je zbog napredovanja rasta adenoma, intolerancije lijekova ili kojeg drugog razloga postavljena indikacija za operaciju bolesnika koji je dugotrajno bio na medikamentnoj terapiji, intraoperativno sam nalazio vrlo čvrste tumore, prirasle za okolne anatomske strukture. Često nisu imali jasnu granicu prema okolini. Uz maksimalan trud u ovoj seriji postignuta je normalizacija prolaktina samo u 46% bolesnika.

Budući da danas raspolažemo vrlo sofisticiranom i uspješnom operacijom, kao što je selektivna adenomektomija, koja je praćena minimalnim komplikacijama i gotovo zanemarivim mortalitetom (2/1200), predlažem reviziju indikacija za izbor racionalnog liječenja prolaktinoma. Naime, operacijom se u jednom danu postiže potpuno odstranjenje ili maksimalna redukcija adenoma. Razina prolaktina se trenutno normalizira ili snizuje na gotovo normalne vrijednosti. Bolesnik je hospitaliziran maksimalno tjedan dana. Cijena operacije u našim prilikama vrlo je prihvatljiva. U perioperativnom periodu većina bolesnika je bez bitnih poremećaja u kvaliteti života. Cijena daljnjih kontrola je znatno reducirana u odnosu na varijantu kroničnog medikamentnog liječenja. Ako kod nekih bolesnika, unatoč maksimalnoj redukciji tumorske mase, zaostanu rezidue adenoma i hiperprolaktinemija, a takvih je manje od 10%, valja očekivati da se nižom dozom lijekova može postići puna normalizacija. Sužavanjem indikacije za primjenu medikamentne terapije na slučajeve koji imaju izrazito dobar odgovor na lijekove i proširivanjem indikacije za primarno operacijsko liječenje mogli bi se postići bolji funkcionalni rezultati u obje grupe pa time i poboljšati uštede u liječenju.[31–33]

Takozvane nefunkcionalne adenome gotovo redovito dijagnosticiramo u uznapredovaloj fazi, kad oni svojim dimenzijama prouzroče neku od prostornih lezija. Oni se liječe primarno kirurški i potom, budući da nemaju biokemijskih tumorskih markera, klinički i neuroradiološki kontroliraju. U slučaju reci-

Tablica 1. *Vrsta patološkog procesa selarne regije, veličina u mm, lokalizacija i izbor kirurške terapije*
Table 1. *Type of sellar region pathological process, size in mm, location and choice of surgical therapy*

Vrsta patološkog procesa Type of pathological process	Broj Number	Promjer u mm Diameter in mm	Lokalizacija Localisation		Operacija / Surgery						
			A	B	I	II	III	IV	V	VI	VII
Adenomi s hipersekrecijom Adenomas with hypersecretion											
HR	264	14,3	170	94	244	1	0	12	7	2	2
ACTH	56	6,3	55	1	56	0	0	0	0	0	0
PRL	119	11,2	38	81	108	1	0	7	3	1	0
HR+PRL	75	13,0	20	55	72	1	0	1	1	1	0
TSH	1	18,0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
Klinički inaktivni Clinically inactive	532	28,6	21	511	493	2	0	31	6	3	1
Ukupno/Total	1047		304	743	974	5	0	51	17	7	3
Kraniofaringeomi Craniopharingeoma	52	29,0	7	45	16	31	0	5	0	2	0
Gangliocitom/Gangliocytoma	2	16,2	1	1	2	0	0	0	0	0	0
Meningeomi/Meningeoma	48	21,0	2	46	2	46	0	0	0	0	0
Hordom/Chordoma	6	18,2	0	6	5	0	0	1	0	2	0
Hondrom/Chondroma	1	32,0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
Osteom/Osteoma	1	26,0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
Estezioneuroblastom Estehsioneuroblastoma	1	24,0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
Nazofaringalni karcinom Nasopharingeal carcinoma	2	29,0	0	2	2	0	0	0	0	1	0
Germinom/Germinoma	2	18,2	1	1	2	0	0	0	0	0	0
Dysplasia fibrosa (M. Paget) Fibrous dysplasia	1	38,0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
Hemangiopericitom Hemangiopericytoma	1	40,0	0	1	1	0	0	0	0	1	0
Hemangioblastom Hemangioblastoma	1	52,0	0	1	1	0	0	0	0	0	1
Hemangiosarkom Hemangiosarcoma	1	36,0	0	1	0	1	0	0	0	1	0
Metastaza/Metastasis	3	32,2	0	3	2	1	0	0	0	1	0
Ukupno/Total	122		11	111	36	80	0	6	0	8	1
Ciste/Cysts											
Rathkeova cista/Ratke's cyst	5	11,2	5	0	5	0	0	0	0	0	0
Epidermioidna cista Epidermoid cyst	4	17,5	1	3	3	1	0	0	0	0	0
Dermoidna cista/Dermoid cyst	3	15,3	1	2	3	0	0	0	0	0	0
Arahnoidalna cista Arachnoid cyst	1	12,0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
Koloidna cista/Colloid cyst	3	8,3	3	0	3	0	0	0	0	0	0
Empty sella	9	23,2	9	0	9	0	0	0	0	0	0
Mukokela sfenoidalnog sinusa Sphenoid sinus mucocele	1	45,0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
Ukupno/Total	26		20	6	25	1	0	0	0	0	0
Upalni procesi Inflammatory proceses											
Aspergilom sfenoidnog sinusa Sphenoid sinus aspergilloma	3	22,4	0	3	3	0	0	0	0	0	0
Osteomijelitis sfenoidne kosti Sphenoid bone osteomyelitis	1	26,0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
Limfocitni hipofizitis Lymphocyte hypophysitis	1	26,0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
Ukupno/Total	5		0	5	5	0	0	0	0	0	0
UKUPNO/TOTAL	1200										

Legenda/Legend:

A = intraselarni patološki proces/intrasellar pathological process; B = ekstraselarno prošireni patološki proces/extrasellar spreading of the pathological process; I = transsfenoidalni pristup/transsphenoidal approach; II = transkranijalni pristup/transcranial approach; III = endoskopski pristup/endoscopic approach; IV = transsfenoidalni+transkranijalni pristup/transsphenoidal+transcranial approach; V = transsfenoidalni pristup potpomognut endoskopom/endoscopically assisted transsphenoidal approach; VI = modaliteti kirurškog liječenja (I do V)+iradijacija/surgical treatment modalities (I to V)+irradiation; VII = modaliteti kirurškog liječenja (I do V)+gama-nož/surgical treatment modalities (I to V)+gamma knife

divnog rasta provodi se reoperacija ili eventualno iradijacijska terapija.

Drugi tipovi tumora kao što su kraniofaringeomi, razne vrste cista, meningeomi itd. tretiraju se prema sličnim principima kao i nefunkcionalni adenomi hipofize. Kirurško liječenje provodi se uz maksimalnu prethodnu dijagnostičku i drugu pripremu bolesnika, po principima elektivnog kirurškog zahvata. U relativno rijetkim slučajevima apopleksije adenoma hipofize indicirana je hitna operacija transsfenoidalnim pristupom.[34–36]

Indikacijsko područje za primarni transkranijalni pristup adenomima hipofize je suženo na manje od 5% slučajeva, dok je kod ostalih tumora selarne regije taj postotak veći. Vrlo često se susrećemo s velikim ekstraselarno proširenim tumorima i relativno širokom selom turcikom. U tim slučajevima pristupamo u prvom aktu transsfenoidalnim pristupom. Ako je tumor mekan, možemo ga često odstraniti u cijelosti. Ako je tumor tvrd i prirastao za okolne strukture te ne dođe do urušavanja supraselarnog djela, transsfenoidalnim pristupom odstranimo donji, dostupni dio. U drugom aktu transkranijalnim pristupom odstranjujemo ostatak. Ovaj zahvat izvodi se obično mjesec dana nakon prvoga. Meningeome selarne regije i supraselarne kraniofaringeome primarno rješavamo transkranijalnim pristupom. Ovisno o veličini i položaju tumora operater izabire za tu prigodu najpovoljniji modalitet transkranijalnog pristupa tumoru.[37,38]

Iako su Bushe i Halvers publicirali prvu upotrebu endoskopa u kirurgiji hipofize još 1978. godine, njihov rad prošao je relativno nezapaženo.[15] U svojoj Klinici koristimo se endoskopskim instrumentima u transsfenoidalnoj kirurgiji, radi dodatne vizualizacije dijelova operacijskog polja koji su izvan direktnog pogleda kroz mikroskop. U tu svrhu prije dvadesetak godina počeli smo rabiti rigidne sinusoskope s različitim kutovima gledanja kako bismo vidjeli »iza ugla«.[17,18] U međuvremenu usporedo s općim razvojem endoskopske kirurgije razvijeni su i sustavi fleksibilnih i rigidnih endoskopskih instrumenata pogodnih za neurokirurške zahvate pa i za zahvate na tumorima hipofize. Anatomske studije na glavama trupala pokazale su da je endoskop pružio voluminozniju preglednost u usporedbi s operativnim mikroskopom.[39] Najčešće se endoskopski instrumenti rabe kao pomoćno sredstvo tijekom transsfenoidalnih mikrokirurških zahvata. Yaniv i Rappaport opisuju kombinirani pristup u kojem se endoskop rabi za inicijalni pristup sfenoidalnom sinusu, a potom konvertira u standardni transsfenoidalni pristup. To omogućava smanjen nazalni morbiditet i istodobno se iskorištava prednost stereoskopskog gledanja koje omogućuje operacijski mikroskop.[40] U pojedinim strogo indiciranim slučajevima dobro uvježbani timovi rade i kompletan zahvat endoskopskom mikrokirurškom tehnikom, sa za to prilagođenim instrumentarijem. I ova metoda rabi nosne šupljine i sfenoidalni sinus za pristup u selu turciku, pa tako tradicionalni transsfenoidalni pristup čini još manje invazivnim. Mali, oštro ograničeni cistični tumori optimalna su indikacija za ovaj tip operacije. Glavne komparativne prednosti ove metode su: bolja vidljivost okolnih kutova, panoramski pogled, bolja osvijetljenost i povećanje. Nema tamponade nosnica, a mogućnost otpusta iz bolnice je 24 sata nakon operacije.[41] Jho je publicirao seriju od 50 bolesnika koji su bili endoskopski endonazalno transsfenoidalno operirani s vrlo dobrim rezultatima. Opisao je endoskopski pristup u kojem je samo jedna nosnica otvorena. Ulazi se endoskopom koji operater drži u nedominantnoj ruci, a manipulira instrumentima koje operater drži u dominantnoj ruci. Nakon otvaranja prednjeg zida sfenoidalnog sinusa, a potom i sele, endoskop se fiksira te se oslobađaju obje ruke za manevriranje instrumentima.[42] Jhoovu tvrdnju da endoskopski pristup omogućuje brži postoperativni oporavak i smanjuje vrijeme hospitalizacije opovrgavaju iskusni pituitarni neurokirurzi.[43,44] Unatoč brojnim publikacijama, još nema izvješća o većim serijama bolesnika operiranih ovom metodom, kao ni prikaza postignutih dugoročnih rezultata.[5]

Glavna kritika endoskopske transsfenoidalne operacije uključuje nedostatak stereoskopskog vida i manjak adekvatnog instrumentarija. Pri radu kroz limitirani prostor jedne nosnice mogući su prostorni konflikti između kirurgove aktivne ruke i endoskopa. Velik je nedostatak slaba mogućnost kontrole nekih ozbiljnih komplikacija, osobito krvarenja.[16] Ipak endoskopska procedura pruža brojne prednosti minimalno invazivne metode, sa zadovoljavajućim preliminarnim rezultatima. Ova metoda još je u razvoju i nije dosegla svoj zenit. Hoće li ona dovesti do učinkovitijeg tretmana lezija selarne regije vidjet ćemo provođenjem dugotrajnih *follow-up* studija i stjecanjem dodatnih iskustava.

Tijekom 20 godina operirali smo više od 1200 bolesnika s tumorima selarne regije, od čega 1028 transsfenoidalnim pristupom (tablica 1). U bolesnika sa somatotropnim mikroadenomima (promjer < 10 mm) i kliničkom slikom akromegalije normalizacija vrijednosti hormona rasta (HR) (HR<5 ng/ml) postignuta je u 98% bolesnika, a reoperacijom u svih 100%. U skupini makroadenoma (promjer >10 mm) normalizacija HR-a postignuta je u 92% bolesnika.

U bolesnika s Cushingovom bolešću normalizacija ACTH i kortizola postignuta je u 88% bolesnika, a reoperacijom u 92%. U bolesnika s prolaktinomima kod kojih je operacija bila primarna terapija postignuta je normalizacija prolaktina u 92% slučajeva. Međutim kad smo operirali prolaktinome nakon dugotrajne medikamentne terapije, normalizaciju vrijednosti prolaktina postigli smo u samo 46% bolesnika. Petogodišnjim neuroradiološkim praćenjem bolesnika operiranih zbog tzv. inaktivnih adenoma hipofize 89% je bilo bez znakova recidiva ili rezidue. Različite oblike ispada vidnog polja prije operacije imalo je 24% bolesnika. Postoperativno u 69% njih zabilježeno je poboljšanje vidnog polja.

Tranzitorni dijabetes insipidus u trajanju do tjedan dana imalo je 18%, a do mjesec dana 3% bolesnika, tako da ovu pojavu gotovo da ne možemo smatrati komplikacijom, nego nuspojavom. Trajni dijabetes insipidus zaostao je kao postoperativna komplikacija u samo 0,8% bolesnika. Različite oblike postoperativno nastalog hipopituitarizma imalo je 7% bolesnika. Pogoršanja vidnog polja zabilježili smo u 0,4% bolesnika, a u istoj učestalosti i oftalmoplegiju. Krvarenje u tumorsku ložu imalo je 0,4% bolesnika. Postoperativna nazolikvoreja javila se u 0,6% bolesnika, a 0,4% dobilo je meningitis. Nazalne postoperativne komplikacije imalo je 1,8% bolesnika. Intraoperativna lezija karotidne arterije dogodila se u 0,1% bolesnika, ali je sanirana bez posljedica. Godinu dana nakon uredne operacije makroadenoma hipofize jedan bolesnik dobio je masivnu epistaksu, a obradom je dokazana gigantska infraklinoidna aneurizma desne karotide. Smrtni ishod kao posljedica postoperacijskih komplikacija dogodio se u 0,2% slučajeva. Većina nabrojenih komplikacija (73%) dogodila se unutar prvih 200 operacija.

Zbog relativno skupe opreme te složene i dugotrajne edukacije kadrova koji se bave dijagnostikom i liječenjem bolesti hipofize, sve češće se na raznim stručnim udrugama raspravlja o kriterijima i standardima vezanim za liječenje bolesti hipofize. Osim dogovaranja o standardima liječenja pojedinih bolesti hipofize, predlažu se i standardi za kadrove i ustanove koje se bave liječenjem tih tumora. Predlaže se da se pituitarnom kirurgijom bave za to posebno obučeni neurokirurzi koji imaju minimalno 100 samostalnih operacija tumora hipofize, i koji će imati najmanje 40 do 50 novih operacija na godinu. Ustanove koje se bave dijagnostikom i liječenjem tumora hipofize moraju za to biti adekvatno opremljene i imati kvalificiran

polivalentni tim. Jedna ovakva ekipa trebala bi pokrivati minimalnu populaciju od 2,5 do 3 milijuna stanovnika.[4]

U prilog ovomu idu i zaključci vrlo opsežnog istraživanja I. Ćirića koji je anketirao sve američke neurokirurge koji su u svojoj profesionalnoj karijeri operirali bolesnike s tumorima hipofize. Učestalost i težina komplikacija bile su obrnuto proporcionalne s brojem izvršenih operacija i iskustvom operatera, a pozitivni rezultati su se poboljšavali.[45] Rezultati koje smo postigli tijekom 20 godina sistematskog bavljenja pituitarnom kirurgijom i naše viđenje perspektiva daljnjeg razvoja ovog segmenta neurokirurgije posve su sukladni s njegovim istraživanjem i prognozama.[46]

Zaključak

Zahvaljujući boljoj dijagnostici, otkrivamo sve veći broj bolesnika s tumorima selarne regije, među kojima dominiraju adenomi hipofize. Kirurško liječenje, osobito transsfenoidalni mikrokirurški pristup dominantna je terapijska metoda koja daje sve bolje rezultate. Unapređenje dijagnostike i liječenja ostvaruje se prije svega u specijaliziranim, tehnološki i kadrovski dobro opremljenim tzv. centrima izvrsnosti s multidisciplinarnim pristupom, u kojima pojedinci, eksperti, imaju veliko iskustvo. Pituitarni kirurg mora dobro poznavati endokrinologiju i vladati svim kirurškim tehnikama jednako dobro te izabrati najprimjereniju metodu za svaki pojedini slučaj.

Za pojedine vrste adenoma hipofize dogovoreni su standardi koji definiraju različite stupnjeve učinkovitosti terapijskih metoda, a osobito pojmove »normalizacija« i »izlječenje«. Radi što objektivnijeg i racionalnijeg izbora liječenja treba ujednačiti kriterije za procjenu bilo koje vrste terapije. Ove procjene moraju obuhvatiti sve elemente »ciljeva terapije« te dati odgovor na socijalnu i gospodarstvenu dimenziju liječenja.

LITERATURA

1. *Tindal G, Barrow D.* Disorders of the Pituitary, The C.V Mosby Company St. Louis 1986.
2. *Kuratsu J, Takeshima H, Ushio Y.* Trends in the incidence of primary intracranial tumors in Kumamoto. Japan. Int. J Clin Oncol 2001;6(4):183–91.
3. *Aron DC, Howlett TA.* Pituitary incidentalomas. Endocrinol Metab Clin North Am 2000;29(1):205–21.
4. *Webb S.* Surgical outcome of acromegaly. 5th European Congress of Endocrinology, Turin 2001. Abstract book S 18,2.
5. *Lui J, Das K, Weiss M, Laws E, Couldwell W.* The history and evolution of transsfenoidal surgery. J Neurosurg 2001;95:1083–96.
6. *Gnjidić Ž, Kovač D, Petric V, Sajko T, Talan-Hranilović J.* 80 godina kirurgije hipofize u kliničkoj bolnici »Sestre milosrdnice«. Liječnički vjesnik 2003. (u tisku).
7. *Bonneville JF, Cattin F, Dietemann JL.* Computed tomography of the pituitary gland. Moto knjige, Springer-Verlag, Berlin 1981.
8. *Fraioli B, Esposito V, Santorio A, Lannetti G, Giuffre R, Cantore G.* Transmaxillosphenoidal approach to tumors invading the medial compartment of the cavernous sinus. J. Neurosurg 1995;82:63–9.
9. *Arita K, Kurisa K, Tominaga A i sur.* Transsphenoidal »cross court« approach using a slightly modified speculum to reach pituitary adenomas with lateral growth. Acta neurochir (Wien) 2000;142(9):1055–8.
10. *Kitano M, Taneda M.* Extended transsphenoidal approach with submucosal posterior ethmoidectomy for parasellar tumors. J. Neurosurg 2001; 94:999–1004.
11. *Gnjidić Ž, Malenica M, Sajko T, Talan-Hranilović J, Rumboldt Z.* Transsphenoethmoidal approach to tumors invading the medial part of the cavernous sinus. ENEA 2002 Munich September 12.–14, 2002 Abstracts 59.
12. *Kouri JG, Chen MY, Watson JC i sur.* Resection of suprasellar tumors by using a modified transsphenoidal approach. Report of four cases. J Neurosurg 2000;92:1028–35.
13. *Mason RB, Neiman LK, Doppman JL i sur.* Selective excision of adenomas originating in or extending into the pituitary stalk with preservation of pituitary function. J Neurosurg 1997;87:343–51.
14. *Couldwell WT, Weis MH.* The transnasal transsphenoidal approach. U: Appuzo MLJ (ed): Surgery of the Third ventricle, ed 2. Baltimore: Williams & Wilkins 1998, 553–74.
15. *Bushe KA, Halves E.* Modifizierte Technik bei transnasaler Operation der Hypophysengeschwulste. Acta Neurochirurgica 1978;41:163–75.
16. *Alfieri A.* Endoscopic endonasal transsphenoidal approach to the sellar region: technical evolution of the methodology and refinement of a dedicated instrumentation. J Neurosurg Sci 1999;43:85–92.
17. *Gnjidić Ž, Vizner B, Lovrenčić M, Kalousek M, Talan-Hranilović J.* Intraoperativna kontrola u transsfenoidalnoj kirurgiji tumora selarne regije. U: Tumori glave i vrata i središnjeg živčanog sustava, Suvremena dostignuća i stremljenja u dijagnostici i terapiji. Ur: Padovan I i Grčević N. Knjiga sažetaka JAZU, Zagreb 1988; str. 16.
18. *Gnjidić Ž.* Evaluacija kliničkih, radioloških i laboratorijskih parametara kod akromegaličkih bolesnika operiranih transsfenoidalnim pristupom. Doktorska disertacija, Zagreb; 1994.
19. *Steinmeier R, Fahlbush R, Ganslandt O i sur.* Intraoperative magnetic resonance imiging with the magnetom open scaner: concepts, neurosurgical indications, and procedures: a preliminary report. Neurosurgery 1998; 43:739–47.
20. *Abe M, Udono H, Tabuchi K, Uchino A.* Transsphenoidal surgery assisted by navigation system. No Shinkei geka 2001;29:31–8.
21. *Arita K, Kurisu K, Tomainaga A i sur.* Trans-sellar color Doppler ultrasonography during transsphenoidal surgery. Neurosurgery 1998;42:81–6.
22. *Lüdecke DK.* Verbesserung der Microchirurgie der Hypophysenadenome durch perioperative Hormonkontrollen-Beispill Akromegalie. Akt Endokr Stoffw 1984;5:57–61.
23. *Mildner B, Gnjidić Ž.* A fast immunoradiometric assay of human growth hormone. Food Technol. Biotechnol 1997;35:33–7.
24. *Giustina A, Barkan A, Casanueva F i sur.* Criteria for Cure of Acromegaly; A Consensus Statement. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:526–9.
25. *Chanson P.* Medical treatment of pituitary adenoma. Rev Prat 1996:46 (12):1509–13.
26. *Ove R, Kelman S, Amin PP, Chon LS.* Preservation of visual fields after peri-sellar gamma-knife radiosurgery. Int J Cancer 2000;90(6):343–50.
27. *Jan M.* Surgical strategy in Cushing's Disease. Ann Endocrinol (paris) 2000;61:237–41.
28. *Bochicchio D, Losa M, Buchfelder M.* Factor influencing the immediate and late outcome of Cushing's disease treated by transsphenoidal surgery: a retrospective study by the European Cushing's Disease Survey Group. J Clin Endocrinol Metab 1995;80(11):3114–20.
29. *McCance DR, Russell CF, Kennedy TL, Hadden DR, Kennedy L, Atkinson AB.* Bilateral adrenalectomy: Low mortality and morbidity in Cushing's disease. Clin Endocrinol (Oxf) 1993;39(3):315–21.
30. *Biller BM, Luciano A, Crosignani PG i sur.* Guidelines for the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. J. Reprod. Med 1999;44:1075–84.
31. Prolactinoma. Pituitary tumor network Association. 20 Feb. 1998. http://www.niddk.nih.gov/health/endo/pubs/prolact/prolact.htm.
32. *Nomikos P, Buchfelder M, Falbusch R.* Current management of prolactinomas. J Neurooncol 2001;54:139–50.
33. *Gnjidić Ž, Sajko T.* Suvremeno kirurško liječenje tumora hipofize. U: Solter M, Vrkljan M. Racionalna dijagnostika i liječenje endokrinih i metaboličkih bolesti. Zagreb 2002;63–70.
34. *Randeva HS, Schoebel J, Byrne J, Esir M, Adams CB, Wass JA.* Classical pituitary apoplexy: clinical features, management and outcome. Clin Endocrinol (Oxf) 1999;51(2):181–8.
35. *da Motta LA, de Mello PA, de Lacerda CM, Neto AP, da Motta LD, Filho MF.* Pituitary apoplexy. Clinical course, endocrine evaluations and treatment analysis. J Neurosurg Sci 1999;43(1):25–36.
36. *Gnjidić Ž, Negovetić L, Gnjidić M, Lupret V, Kalousek M, Vizner B, Koršić J.* Clinical aspects of pituitary apoplexy. 11th European Congress of Neurosurgery European Association of Neurosurgical Societes (EANS) Copenhagen, Monduzzi editore,1999;277–82.
37. *Petterson RH.* The role of transcranial surgery in the management of pituitary adenoma. Acta neurochirurgica suppl (Wien) 1996;65:16–7.
38. *Dolenc V.* Transcranial Epidural Approach to Pituitary Tumors Extending beyound the Sella. Neurosurgery 1997;41:542–52.
39. *Spencer WR, Das K, Nwagu C i sur.* Approaches to the sellar and parasellar region: anatomic comparison of the microscope versus endoscope. Laringoscope 1999;109:791–4.
40. *Yavin E, Rappaport ZH.* Endoscopic transseptal transsphenoidal surgery for pituitary tumors. Neurosurgery 1997;40:944–6.
41. *Jho HD.* Endoscopic endonasal pituitary surgery: Technical aspects. Contemporary neurosurgery 1997;6:1–8.
42. *Jho HD, Carrau RL.* Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery: experience with 50 patients J Neurosurg 1997;87:44–51.
43. *Laws ER Jr.* Comment on Jho HD, Carrau RL, Ko Y et al: Endoscopic pituitary surgery: an early experience. Surg Neurol 1997;47:213–23.
44. *De Divitiis E, Cappabianca P, Laws E.* Microscopic and endoscopic transsphenoidal surgery. Neurosurgery 2002;51:1527–30.
45. *Ciric I, Ragin A, Baumgartner C, Pierce D.* Complications of Transsphenoidal Surgery: Results of a Natoinal Survey, Review of the Literature, and Personal Experience. Neurosurgery 1997;40:225–37.
46. *Ciric I, Rosenblatt S, Kerr W Jr, Lamarca F, Pierce D, Baumgartner C.* Perspective in pituitary adenomas: an end of the century review of the tumorigenesis, diagnosis and treatment. Clin neurosurg 2000;47:99–111.

OPĆA PSIHOSOMATIKA U DJEČJOJ I ADOLESCENTNOJ DOBI

GENERAL PSYCHOSOMATICS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

IVAN BEGOVAC, ANA VOTAVA-RAIĆ*

Deskriptori: Psihosomatski poremećaji – psihologija, dijagnostika, liječenje; Psihijatrija dječje dobi; Psihijatrija adolescentne dobi

Sažetak. Cilj ovog rada je dati pregled suvremenih saznanja iz područja psihosomatike dječje i adolescentne dobi koristeći se standardnim udžbenicima i časopisima. Podaci su birani po svojoj važnosti i preglednosti za klinički rad i znanstveno istraživanje. Psihosomatika se može definirati kao medicina međusobnih veza u najširem smislu riječi. Čini se da u etiologiji i patogenezi sudjeluju čimbenici biopsihosocijalnog područja odnosno složeni genski, razvojni, psihodinamski, neuroanatomski, psihoneurofiziološki, neurobiokemijski, psihoneuroimunološki, psihoneuroendokrini, obiteljski, socijalni, a vjerojatno i drugi čimbenici. Dječja i adolescentna psihijatrija i pedijatrija mogu biti međusobno komplementarne. U medicinsko-psihosomatskom području vlada razmišljanje u obliku prostorno-operativnih modela, koji se moraju nadopuniti koncepcijama nesvjesnog i predsvjesnog i vremensko-sistemskim perspektivama. U terapiji se koristimo timskim pristupom.

Descriptors: Psychophysiologic disorders – psychology, diagnosis, therapy; Child psychiatry; Adolescent psychiatry

Summary. The purpose of this study is a review of contemporary knowledge from the field of children and adolescent psychosomatics by using standard textbooks and journals. Data are chosen according to their importance and easy reference for a clinical study and scientific research. Psychosomatics can be defined as medicine of mutual relationships in the widest sense. It seems that factors of bio-psycho-social area participate in etiology and pathogenesis, i.e. complex genetic, developmental, psychodynamic, neuroanatomical, psychoneurophysiological, neurobiochemical, psychoneuroimmunological, psychoneuroendocrinal, familiar, social and probably other factors. Children and adolescent psychiatry, pediatrics are mutually complementary. In the medical-psychosomatic field there is consideration in the form of spatial-operative models that have to be amended through the concepts of unconscious and preconscious as well as through a temporal-systematic perspective. A team approach will be applied in a therapy.

Liječ Vjesn 2004;126:32–38

Predodžbe koje je čovjek imao o tijelu, o njegovim funkcijama i disfunkcijama variraju od povijesne epohe do epohe, od kulture do kulture.[1,2] U zapadnim industrijskim zemljama sve više dolazi do izražaja heterogenost društva uzrokovana povećanjem socijalne složenosti, izoštravanjem socijalnih suprotnosti i miješanjem različitih kultura pa postaje sve teže naći zajedničku formu simboličkog izraza. Sociokulturno više ne postoji podijeljeni sistem simbola, koji bi omogućio odgonetanje općenitog smisla bolesti. Jezik tijela je postao privatni jezik, koji se može razumjeti samo u odnosu na životnu povijest pojedinca.[1]

Uexkuell[3] razlikuje tri generacije psihosomatskih (PS) modela: 1. Prvi model proizlazi iz Freudove teorije konverzije; 2. Drugi model govori o tjelesno-materijalnom i psihičko-duhovnom bitku te o njihovu mogućem paralelizmu i 3. Treći model pokušava nadvladati dualističku perspektivu i linearni niz uzrok-učinak-posljedica.[3–5] Posljednji model govori o međudjelovanju organizma i okoline i orijentiranju na žive sisteme, čije su interakcije obilježene kružnim tijekom.[3,6] Dakle, psihosomatika se ovako *definira* kao medicina međusobnih veza u najširem smislu riječi.

Za odnos između liječnika i bolesnika podatak o bolesti je informacija od dragocjene vrijednosti. Bolesnik ima potrebu za osobom-liječnikom, koji ima sposobnost »čitanja« ljudskog tijela. Liječnik bi trebao pokušati razumjeti bolesnog čovjeka u njegovoj cjelovitosti, a ne samo kao čovjeka koji ima bolest. Ako liječnik bude »slijedio« tjelesno, ne priječeći bolesniku vlastiti put prema bolesti, moći će biti pomoćnik snagama ozdravljenja te će mu pomoći osloboditi vlastiti nesvjesni potencijal. Važno je da liječnik u svakoj bolesti osim deficita vidi i dio životnog rada te umjesto da liječi bolest kao neprijatelja, da je razumije kao poruku.[1,7,8] Cilj ovog rada je dat pregled suvremenih saznanja iz područja psihosomatike dječje i adolescentne dobi koristeći se standardnim udžbenicima i časopisima. Podaci su birani prema svojoj važnosti i preglednosti za klinički rad i znanstveno istraživanje.

Etiologija i patogeneza

Genski i okolišni aspekti

Danas smo suočeni s velikim brojem empirijskih nalaza i hipoteza o učincima prirode (engl. nature), okolišne njege (engl. nurture) i razvoja.[9,10] Aktualna istraživanja pokazuju međusobni odnos između genskih i okolišnih čimbenika na razvoj ili oboljenje djeteta ili adolescenta.[11–13] Tako npr. kod genski istih osoba (jednojajčani blizanci) bolji obiteljski odnosi vode do većeg kvocijenta inteligencije.[14] Tijekom razvoja je stalno aktivna interakcija između genoma, putem genske ekspresije i okoline, putem genske regulacije koja uključuje i mutaciju.[15] Čini se da genski utjecaji u razvoju pojedinca dobivaju sve više na značenju.[16,17] Genske studije (studije blizanaca, adoptirane djece, podaci o čestoći određenih obiteljskih poremećaja, kromosomske analize i molekularne analize DNA), govore o multi-

* **Klinika za psihološku medicinu, KBC Zagreb** (mr. sc. Ivan Begovac, dr. med.), **Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Ana Votava-Raić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. I. Begovac, Klinika za psihološku medicinu, Poliklinika za dječju i adolescentnu psihijatriju i psihoterapiju, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

Primljeno 20. kolovoza 2002., prihvaćeno 10. srpnja 2003.

faktorskim modelima, međutim omjer pojedinih gena teško je interpretirati. Razvojna istraživanja pokušavaju razjasniti dva pitanja: 1) *Odnos gena i ponašanja* (engl. gene-behavior): koja je uloga različitih gena u odnosu na psihopatološku sliku, koja je uloga komorbiditeta i koja je veza gena s prijelazom iz normalnog u patološko; 2) *Odnos gena i okoline* (engl. gene-environment): putem gensko-okolišne interakcije (genski rizični pojedinci senzitivniji su na specifične psihosocijalne rizike) i putem gensko-okolišne korelacije (čini se da se pojedinci s genskim rizikom više izlažu psihosocijalnim rizicima).[18,19]

Ad 1) Teško je jasno odrediti fenotip jedne kliničke slike, kojemu u pozadini stoji određeni pretpostavljeni genotip. Nadalje svaki gen može imati vrlo različitu ekspresiju, koja se tijekom razvoja također može mijenjati. Isto tako je potrebno provjeriti valjanost pretpostavke kontinuiteta/diskontinuiteta parcijalnih genskih utjecaja u vremenskom tijeku jedne bolesti (npr. čini se da genski čimbenici imaju manje utjecaja na delinkventno, antisocijalno ponašanje u adolescenata nego u odraslih osoba).[20] Mnoge bolesti u djece i adolescenata dolaze do izražaja zajedno. Značenje i čestoća ovih komorbiditeta nikako nisu jasni, odnosno potrebna je stroga procjena dijagnostičkih smjernica, kao i njihovo kritičko testiranje.[21] Može biti da jedna bolest povećava rizik za drugu bolest ili da je na djelu jedna istodobna ali različita simptomatologija, a koja potječe od istog rizičnog čimbenika. Samo pojedinačno i vjerojatno vrlo malo kliničkih slika u području dječje i adolescentne psihijatrije može se povezati s određenim dominantnim genima (npr. Huntingtonova koreja s kromosomom 4), ili s kromosomskim aberacijama (npr. mongoloizam, fragilni X-kromosom i drugo). Na području psihijatrije općenito nedostaju cjeloviti kriteriji koji se postavljaju za genski marker (nasljeđivanje, specifičnost, state-neovisnost, pokazivanje veće mogućnosti oboljenja u rođaka). Kada bi se bolje odredila genska heterogenost u odnosu na kliničku sliku, to bi vjerojatno zahtijevalo određene promjene u postojećim klasifikacijma. Moguće je npr. da Touretteov sindrom, kronični tikovi i simptomi izraženog opsesivnog poremećaja zapravo predstavljaju sličan fenotip, koji se odnosi na isti autosomno-dominantni gen.[1]

Ad 2) I dalje ostaje pitanje u kojoj formi i na koji način postoji međuodnos između okoline i gena i kako ovaj odnos djeluje.[22] Negenski (okolišni) čimbenici uvelike utječu na psihopatologiju.[23] Znanje o specifičnim psihosocijalnim rizicima i zaštitnim mehanizmima pomoći će nam u novijim istraživačkim pristupima, u kojima ćemo kombinirati različite strategije.[23,24]

Razvojna psihologija i psihosomatika

Istraživanje PS poremećaja kod djece i adolescenata nezaobilazno je vezano uz rast i razvoj. Tako se npr. već kod predodžbe o vlastitom roditeljstvu i potencijalnom djetetu, koje nastaje prvo kao fantazirano, »kao dijete u glavi«,[25] miješaju kulturni, historijski, obiteljski i individualni (psihički i somatski) čimbenici.[1,26] Svaka bolest uz druga loša iskustva uvjetuje u najranijoj dobi manje osnovnog povjerenja u majku te se mogu razviti separacijski strahovi. Između treće i pete godine dijete je vrlo osjetljivo na svaki doživljaj koji ugrožava cjelovitost njegova tijela, kao što su bol i bolest pojačavajući strah i osjećaj krivnje iz edipskog konflikta – strah od kastracije.[27,28] U adolescenciji bolest može poremetiti razvojne procese separacije-individuacije.[29] Za razumijevanje djece i adolescenata vrlo su nam korisna dosadašnja i suvremena saznanja o razvoju koja se oslanjaju na klasične metapsihološke postavke S. Freuda,[30–32] na postavke razvoja u latenciji i adolescenciji psihoanalitičkih autora,[33–37] kao i novija istraživanja prenatalnog, neonatalnog i dojenačkog perioda.[38–45] Djetetovo razvojno shvaćanje tijela zrcali se u djetetovu ponašanju, verbalizacijama i crtežima.[46] Čini se da dojenče shvaća tijelo kao vanjski objekt koji ili gratificira ili uzrokuje neugodu. U predškolsko vrijeme dijete pokazuje znanje o svojem tijelu. Npr. dijete pokazuje radoznalost prema svojem tijelu, imenuje dijelove tijela i zabrinuto je za ožiljke i za ono što ga boli. Čini se da mala djeca razumiju tijelo kao vreću ispunjenu tekućinom, koja može iscuriti ako se ubode. U vrtiću, s 4 i 5 godina, djeca crtaju jednostavne reprezentacije tijela. S vremenom crtaju sve više detalja. Kada dijete dosegne kognitivni stupanj formalnih operacija po Piagetu,[47] nakon 12. godine, proporcije tijela su mnogo realnije, također se povećava znanje o fiziološkim funkcijama, međutim iznenađuje da se čak i kod adolescenata može dogoditi da potpuno ignoriraju određene dijelove tijela odnosno funkcije. Sličnu koncepciju prema tijelu slijedi i koncepcija prema bolesti. Najranije se bolest doživljava kao vanjski učinak koji čini neugodu. Tako često djeca mogu smatrati da su bolesna zbog opravdane kazne, zbog svojih osjećaja krivnje. Predškolska djeca razvijaju »zaraznu« teoriju o bolesti – da bolest nastaje zbog »crvića«. U školsko vrijeme dijete polako sabire znanja o bolesti. Adolescenti mogu imati doživljaje o nepobjedivosti i besmrtnosti, premda bi trebali imati veći kognitivni kapacitet. Putem regresije se tijekom čitavoga razvojnog razdoblja mogu reaktivirati ranije koncepcije.[46]

Psihodinamske osnove – predsvjesni i nesvjesni aspekti

Izražaj putem tijela (uklj. motoričku aktivnost), koji je inače povezan s afektima, osnovna je forma oslobađanja napetosti. On slijedi manje-više automatski. Ovamo se mogu ubrajati stanja hiperaktiviteta ili apatije, autoerotske ili autoagresivne aktivnosti (masturbacija i mutilacije), ritmičke pojave i stereotipije. Ako se govori o intrapsihičkoj, a tako i o interpersonalnoj homeostazi, razvoj PS bolesti može predstavljati smisleni pokušaj da se konflikti razriješe s pomoću tjelesnog poremećaja. Učinak patogenih, traumatizirajućih čimbenika uvijek je ovisan o vulnerabilnosti psihičke strukture i dinamike, na koju oni utječu. Neka djeca imaju određenu vrstu sklonosti za traumatiziranje, npr. neka rođena prijevremeno, neka s poremećajem razvoja mozga, s alergijskom atopijom, djeca sa slabo izraženim regulacijskim mehanizmima, s niskim pragom podražaja i nedovoljnom ja-integracijom. Što je veća kvaliteta obrambene organizacije, to je manja mogućnost za dekompenzaciju u somatsko. Čini se da dvije danosti imaju traumatski utjecaj: 1. *Prekomjerni dovod stimulacije* (podražaji različite vrste) ili inkoherencija dovoda stimulusa i 2. *Emocionalni (i/ili senzorički) manjak*, s podtipovima nezadovoljstva, diskontinuiteta i rasapa.[1] Prema francuskoj PS školi[48–50] gore nabrojeni traumatski čimbenici uzrokuju manjkavo strukturiranje u predsvjesnom ja-dijelu ili ja ostaje na primitivnom stupnju te se zbog toga stvara funkcionalna nesposobnost obrana. Ovo se očituje nemogućnošću fantazmatske razrade. Nesvjesni impulsi ne utječu na njihovo ponašanje kao kod druge djece. Čitava aktivnost određena je činjeničnim: sadašnjom materijalnom okolinom, trenutačno prisutnom situacijom ili sadašnjim osobama. Ovako nastaje stanovita krutost unutarnjih reprezentancija.[49] Kod odraslih se ovaj sindrom pokazuje kao operativno mišljenje[48] (franc. pensée operatoire), koji se može javljati permanentno ili epizodično. Slično ovomu odgovara pojam aleksitimije, termin koji je uveo Sifneos,[51] a koji označava nemogućnost zapažanja i verbaliziranja emocija. Osim razmatranja francuske škole mogu se razmotriti sljedeće dvije psihodinamske koncepcije: dekompenzacija i model konverzije.

Dekompenzacija podrazumijeva regresivno reaktiviranje arhajskih tjelesnih obrazaca kod osoba sa značajnim ranim poremećajima, koji se izražavaju u ja-defektima i poremećajima objektnih odnosa. Kod ovih je bolesnika reprezentancija tjelesnog selfa često značajno poremećena.[1] Individuacijsko-

separacijska faza razvoja kod ovih osoba nikada nije našla prikladno rješenje, u djetinjstvu se rijetko nalaze intervali bez simptoma, a dolaskom u adolescenciju dolazi do razvoja teških kliničkih slika. Ako se ipak razvije konzistentniji ja, manje ugrožen od raspada nego u prethodnom slučaju, postojat će poremećaj u samopoštovanju, s odnosima koji će kompenzirati manjak u selfu na različite načine. Navedeni narcistični odnosi uvijek su povezani s nemogućnošću za prikladnu proradu agresije. Djeca ili adolescenti stoga se često manipulativno brinu za realnu prisutnost drugih osoba, koristeći se na taj način jednom vrstom interpersonalne obrane.[1]

Model konverzije predstavlja razrješavanje konflikta na tjelesnom nivou kod relativno razvijenije strukture osobnosti. Konverzija je aktivan proces u smjeru stvaranja simptoma, kod kojega se oprečni impulsi intrapsihički simboliziraju i s pomoću odgovarajućih fantazama izražavaju jednom vrstom tjelesnog jezika.[4,6,52] Konverzivni simptomi su često prijelazne naravi i mogu se maskirati vrlo različitim psihopatološkim strukturama. Svaki dio tijela može biti izabran kao mjesto konverzije. Izbor organa ovisi vjerojatno o somatskoj osjetljivosti. Nerijetko se putem obiteljskih konstelacija oblikuju simptom-tradicije npr. glavobolje više članova obitelji. Izraženi senzomotorički funkcionalni ispadi kod konverzivnih slika, npr. mono, para, ili tetraplegije nakon bezazlenih nesreća tijekom adolescentnog razvoja, mogu biti gotovo »najbolje rješenje« u smislu homeostaze, kod inače nerješivih intrapsihičkih ili interpersonalnih konflikata. Na ovaj način ispadi osjetila mogu omogućiti adolescentima da prežive navalu masivnih osjećaja krivnje (zbog separacije ili zbog incestuoznih odnosa), umjesto da npr. nađu put prema samoubojstvu.[1]

Kod razvoja ozbiljnih PS bolesti u adolescenciji su osim složenih obiteljskih čimbenika posebno česte sljedeće dvije psihološke konstelacije: slom »lažnog selfa« i masivna upotreba projektivnih identifikacija.[1,53] U dosadašnjoj literaturi odvajala se konverzija od tzv. psihosomatske bolesti s organskom lezijom. Konverzija je imala sljedeće karakteristike: tjelesni poremećaj simbolično je izražavao konflikt, tijelo je postalo instrument prorade, bolesnik govori putem tijela, tjelesni su simptomi blizu psihičkog života, stvaranje simptoma ima olakšavajuću funkciju, premještanje se događa bez velike muke i rjeđe se rabi mehanizam rascjepa. Kod tzv. psihosomatske bolesti s organskom lezijom nalazilo se ovo: tjelesni je poremećaj više posljedica potisnutih afekata i nagona, tijelo predstavlja žrtvu prorade, bolesnik osjeća patnju putem tijela, tjelesni su simptomi udaljeni od psihičkog života, stvaranje simptoma nema olakšavajuću funkciju, rijetko dolazi do premještanja simptoma i češće se rabi mehanizam rascjepa.[1] Danas ova podjela nije više toliko aktualna, ali nam može koristiti u edukativnom smislu.

Psihobiologija

Psihobiologija proučava slojevitu povezanost duševnoga i tjelesnoga.[1,54,55] Razvojni aspekti psihobiologije pokušavaju objasniti odnose SŽS-struktura, psihičkih funkcija, funkcionalnih nalaza različitih sustava (npr. biokemijski, endokrini, imunosni, fiziološki i drugi), kao i različitih psihosocijalnih faktora (uključujući stres i drugo) tijekom različitih razdoblja. Danas istraživanja na području biologijske psihijatrije i psihobiologije rabe različite metode, uključujući i suvremene metode slikovnog prikaza mozga (engl. brain imaging study).[56,57] Psihobiologija ima jak utjecaj na psihofarmakologiju.[58] Učinci psihoterapije se danas mogu dokazati promjenama u funkcijama mozga.[59] Opterećenje i stres mogu biti vanjski podražaji, koji imaju dovoljno velik intenzitet da uzrokuju neugodnu emocionalnu reakciju.[1] Stresna reakcija je individualna reakcija biokemijske, fiziološke i/ili psihološke prirode na opterećujući podražaj. Postoje podražaji za koje se čini da će kod gotovo svih ljudi izazvati stresnu reakciju.[60] Pojedini autori govore o životnim događajima (engl. life events),[61] dok drugi autori govore o rizičnim i protektivnim čimbenicima.[62] Slojevitost traumatskih situacija također se može procijeniti putem prisutnosti rizičnih i protektivnih čimbenika.[63,64] U novije vrijeme sve se više pažnje pridaje istraživanju djetetovih/adolescentovih sposobnosti i snagama ega, kao i zaštitnim okolišnim čimbenicima.[65] *Psihoneurofiziologija*[66] se bavi funkcionalnim korelatima strukture mozga, kao i njihovim odnosom prema ponašanju odnosno određenom poremećaju. Psihoneurofiziologija je u posljednje vrijeme u području psihosomatske medicine potaknula, uz kliničke, obilje bazičnih studija, a posebno u domeni straha, emocija i stresa, usporedbom animalnih i humanih modela te povezivanjem s kognitivnom psihologijom.[67] Čini se da je jasan odnos između neurofizioloških promjena i ponašanja u tri različita razdoblja razvoja djeteta.[68] Općenito se smatra da *neurobiokemijske tvari i hormoni* djeluju na različitim razinama, u odnosu na strukture u mozgu i cijeli organizam, uključujući ovdje i »vremenski sat«.[69] Vrlo važan u ovoj regulaciji čini se mehanizam povratne sprege, uključen u višeslojne cirkularne krugove (npr. hipotalamo-hipofizna-adrenalna os), koji uključuje vanjske i unutarnje podražaje. Danas se čini da je uspješno upravljanje procesima većinom ostvareno putem zajedničkog djelovanja više supstancija. Čini se da kao štetniji stresori posebno djeluju novosti, neodređenost i nepredvidljivost, i to posebno dezintegrativno na endokrini sistem (npr. mogu povisiti kortizol u krvi). Općenito, ne postoji jednostavna-linearna međuveza između neurobiokemijskih/endokrinih/imunosnih i psihičkih funkcija, budući da je jedna psihička funkcija determinirana mnogim povratnim spregama, a s druge strane ista tvar može djelovati na mnoge psihofizičke funkcije. Razvojni aspekti će u budućnosti morati razjasniti višeslojne veze neurobiokemijskih struktura i endokrinog sistema različite razvojne dobi u odnosu na različite nivoe organizacije na više razina.[70] U prošlim desetljećima dobivano je sve više i više dokaza za razumijevanje međusobne veze između SŽS-a i *imunološkog sistema.*[71] Postoje mnoga istraživanja o povezanosti između imunosnog sistema i različitih psihosocijalnih situacija.[72] Čini se jasnim da stres reducira imunosnu obranu. U ovu grupu bolesti mogle bi se uključiti infektivne bolesti, kao i maligne bolesti. Kao izravni dokazi imunomodulacije mogu se navesti utjecaji psihosocijalnih stresora/intervencija na infektivne bolesti, kao i na cijeljenje rana.[73] Slično je značajne imunosne promjene pokazala grupna psihoterapija pacijenata s melanomom.[74,75] Razvojni aspekti fokusiraju se posebno na međuodnose u razvojnoj dobi.

Obiteljska dinamika

Obitelj pruža djetetu i adolescentu osnove za razvoj emocionalnih veza, kao i ponašajne granice, ona pruža mrežu interpersonalnih odnosa dijadnog i trijadnog karaktera.[1] U dijagnostičkoj procjeni obitelji PS oboljelog djeteta ili adolescenta potrebno je obratiti pozornost na ovo: je li podudarno opisano i opaženo; kakvi sadržaji, potrebe i emocije dolaze preko kojeg člana obitelji do izražaja i kako oni djeluju na druge; na kvalitetu roditeljstva; postoje li odstupanja u odnosu na komunikacijsku formu, sadržaj i narav; kako se uspostavlja odnos prema blizini i distanciji svakog člana; postoji li u obitelji mogućnost da se donose odluke, ispunjavaju zadaće, problemi i rješavaju konflikti, fer balans između davanja i primanja; koje su moguće jakosti, a koje slabosti, odnosno patologija ili sposobnosti.[1] Razdvajamo obiteljski odnosno *sistemski* kontekst, gdje npr. simptomatologija djeteta upućuje na neku drugu osobu u obitelji ili na obitelj kao sistem, od intrapsihičkog poremećaja, u kojem se radi o posljedicama ranih oštećenja, koje su u unu-

tarnjem svijetu djeteta strukturalno fiksirane. Međutim u praksi često dolazi do miješanih forma. Različiti su autori studirali karakteristike tzv. PS obitelji.[76–85] Interpersonalne, obiteljske interakcije utječu na cjelokupnost djeteta. Premda je u ovom području literatura obilna, ipak ne sadržava dovoljno čvrstih spoznaja. Kada dođe do ozbiljnog PS poremećaja, obično dolazi do preklapanja sljedećih čimbenika: 1. Specifične fiziološke vulnerabilnosti i/ili organske disfunkcije kod osobe, bila ona primarna ili sekundarna i 2. Specifičnosti unutar obitelji, preslabo ili prejako ograničenje pojedinca ili supsistema, prekomjerna briga za tjelesno zdravlje, nedovoljna sposobnost za adaptaciju putem krutih intraobiteljskih struktura. Dijete ili adolescent tada može na račun izbjegavanja konflikata biti (zlo)upotrijebljeno za održavanje obitelji.[86] Nadalje, ako se razvije ozbiljna PS bolest kao izraz sistemskog poremećaja obitelji, dolazi do povećane kontrole oko djeteta čim je ono »definirano kao bolesno«. Stierlin[87] opisuje obitelji s različitim somatskim poremećajima kao »krute familijarne konstrukcije o stvarnosti«, koje su prezentirane kao svijet sa strogim redom, u kojima je savršeno jasno što je ispravno ili krivo, dobro ili loše, u kojima ne postoji »ne samo nego i«, nema nikakvog trećeg puta, nikakve kontradikcije, paradoksa, ambivalencije ili višeznačja. U ovakvim sistemima pojedinac je sasvim u sistemu ili je isključen iz njega. Potiskivanje agresivnih, ali i erotičnih napetosti djeluje na forsiranu harmonizaciju obiteljskih odnosa. Vezivanje, održavanje *statusa quo* i izbjegavanje konflikata široko su upotrebljavani obrasci za stabiliziranje sistema. Na kratke staze ovo donosi uspjeh, međutim dugoročno se gubi sposobnost za održavanje prostora za razvoj čitave obitelji te dolazi do utiranja staze za povratak na govor putem tijela.

Biopsihosocijalno područje, sažetak etiologije i patogeneze

Zakonitosti biologijskog, psihološkog i socijalnog svijeta su neravnomjerne i široko na nepoznati način međusobno isprepletene, međutim postoji na neki način odvojenost između ovih područja, kao i međudjelovanje u izmjeni. Prema Buerginu, različite perspektive ovoga su prikazane na tablici 1.[1] Čini se da u etiologiji i patogenezi sudjeluju čimbenici biopsihosocijalnog područja, dakle složeni genski, razvojni, psihodinamski, neuroanatomski, psihoneurofiziološki, neurobiokemijski, psihoneuroimunosni, psihoneuroendokrini, obiteljski, socijalni a vjerojatno i drugi nepoznati čimbenici.

Tablica 1. *Biopsihosocijalno područje*
Table 1. *Bio-psychic-social area*

I. Biologijska perspektiva/Biological perspective
- genski faktori/genetic factors
- specifična osjetljivost tkiva/specific sensitivity of tissue
- patofizologija (neuralna, endokrina, imunosna, celularna, humoralna) pathophysiology (neural, endocrinal, immunologic, cellular, humoral)
- biološki tokovi (gensko, naučeno)/biological flows (genetic, learned)
- biologijski rizični i protektivni faktori biological risk and protective factors

II. Psihologijska/psihijatrijska perspektiva Psychological/psychiatric perspective

Intrapsihička perspektiva/Intrapsychic perspective
- komunikacijske forme (verbalno, neverbalno) communication forms (verbal, non-verbal)
- balans nagona, potreba i obrana balance of instincts, needs and defense
- identifikacije, subjektivna značenja identifications, subjective meanings
- autonomija/autonomy
- ja, self, razvoj odnosa/ego, self, relationship development
- kognicija i emocije/cognition and emotions
- regulacija (npr. impulsi, blizina/daljina regulation (e.g. impulses, closeness/distance)
- sistem vrijednosti/system of values
- psihički rizični i protektivni faktori psychic risk and protective factors

Interpersonalna perspektiva (dijaloški, obiteljski, grupa vršnjaka) Interpersonal perspective (dialogic, family, group of peers)
- granice/napadi (prema unutra/prema van) borders/attacks (towards inside/outside)
- vezivanja/lojalnosti / attachments/loyalities
- stvarni odnosi/real relationships
- pridavanje značenja, parentifikacija giving significance, parentification
- forme komunikacije, etika odnosa communication forms, relationship ethics
- specifični rizični i protektivni faktori specific risk and protective factors

III. Socijalna perspektiva (iznad osobnoga i obiteljskoga) Social perspective (above personal and familiar)
- povijesna pripadnost/historical belonging
- etnička pripadnost/ethnic belonging
- statusna pripadnost/status belonging
- sociokulturna situacija/social-cultural situation
- socijalni rizični/protektivni faktori / social risk/protective factors

Timski pristup

U dijagnostiku (kao i terapiju) uključen je tim, koji je sastavljen od različitih stručnjaka s obzirom na to da je djetetu/adolescentu potreban pristup u odnosu na njegove/njezine različite potrebe (emocionalne, kognitivne, edukativne i drugo). Timski pristup definiramo kao uporabu integrirajućih nastojanja skupine stručnjaka s obzirom na posebnost svake pojedine struke u odnosu na pojedinog bolesnika.[88] Istaknutu ulogu u timu stručnjaka imaju specijalist dječji i adolescentni psihijatar/psihoterapeut i specijalist pedijatar i/ili specijalist školske medicine i/ili specijalist opće (i/ili obiteljske) medicine. Nadalje, u tim mogu biti uključene i druge suradne struke, koje su posvećene zaštiti mentalnog zdravlja: liječnici specijalisti različitih dodirnih specijalnosti, psiholozi, educirani psihoterapeuti, edukatori-rehabilitatori, pedagozi, socijalni radnici, medicinske sestre, odgojitelji i drugi stručnjaci. Uobičajen je dijagnostički postupak da se djeca i adolescenti zbog svojih somatskih simptoma prvo ambulantno ili hospitalno somatski odnosno pedijatrijski obrade (uključujući anamnezu, klinički pregled, potrebne laboratorijske pretrage itd.), te da nakon ove obrade slijedi psihijatrijska i druga procjena. Dječja i adolescentna psihijatrija i pedijatrija mogu stoga biti međusobno komplementarne. Poželjno je da se, nakon što se dijagnosticira narav i struktura funkcionalnog poremećaja ili lezije, u daljnjoj kooperaciji omogući procjena etioloških čimbenika i razrada terapijskog puta. Organsku i psihičku disfunkciju možemo promatrati kao dvije obale iste životne struje. U istoj bolesti mogu se nalaziti različite psihičke strukture i konflikti. Kod iste psihičke strukture i konflikta moguće su različite somatske manifestacije. Nakon tjelesnog pregleda, potrebno je provesti više intervjua te na kraju dati konačnu procjenu pojedinca i obitelji. Kod svih funkcionalnih poremećaja moguće je neprepoznavanje lezije. S druge strane je nepotrebno previše tražiti leziju ako je primarni funkcionalni poremećaj vrlo očit. U medicinsko-PS području vlada razmišljanje u obliku prostorno-operativnih modela, koji se moraju nadopuniti koncepcijama nesvjesnog i predsvjesnog i vremensko-sistemskim perspektivama.[1] *Vremenskom* aspektu treba posvetiti posebnu pažnju budući da ima sasvim drugo značenje u različitoj dobi, npr. anoreksija i poremećaji spavanja u dojenačkoj dobi, kod mlađe djece ili kod adolescenata. Razvoj nije jedno sumiranje u smislu linearnog pridodavanja, nego stalna promjena i novo

organiziranje starih i novih iskustava, u kojima se ranija iskustva integriraju u hijerarhijski složenija.[1]

Procjena simptoma

Pri procjeni simptoma potrebno je razmotriti: 1. Dob i spol bolesnika (npr. separacijski strah je prikladan kod dvogodišnjaka, za razliku od desetogodišnjaka); 2. Trajanje, čestoća i intenzitet simptoma; 3. Posebni životni uvjeti (npr. rođenje brata/sestre); 4. Narav sociokulturnog miljea u kojem dijete odrasta; 5. Brojnost psihičkih područja, koja su pogođena simptomatologijom; 6. Povezanost simptoma s drugim psihičkim poremećajem; 7. Ispreplетenost PS simptoma s poremećajima u ponašanju; 8. Situacijsko specifično pojavljivanje (npr. enureza tijekom dana, samo kod kuće); 9. Uključenje drugih psihičkih, somatskih ili socijalnih funkcionalnih područja; 10. Subjektivna patnja djeteta ili roditelja zbog simptomatologije; 11. Socijalne restrikcije povezane sa PS simptomatologijom; 12. Oštećenje psihičkog razvoja djeteta i/ili obitelji prezentiranim oblikovanjem simptoma; 13. Oštećenje daljnje okoline PS simptomima (npr. kod enkopreze) i 14. Što bi trebao simptom komu reći? i Komu on služi i za koga? PS pojave kod djece i adolescenata ne mogu se razumjeti, ako se ne obrati pažnja na stupanj razvoja emocija, afekata, raspoloženja i njihovog utjecaja na organizaciju osobe, uključujući i »značajne druge« te ako se ne razumiju prethodne ili rane fantazije koje dijete ima o tijelu. Svaka dijagnostika treba također uzeti u obzir i rizične i protektivne čimbenike. Razmatrajući različite nivoe, potrebno ih je odmjeriti i shvatiti međuodnose u svakom pojedinom slučaju uz uključenje prijenosnih i protuprijenosnih osjećaja terapeuta.[1]

Dijagnostička procjena i klasifikacije

Potrebna je stalna oscilacija između direktnog promatranja bolesnika, s progredijentnim razumijevanjem kliničkih fenomena u odnosu na teoriju. Ovakav pristup dešifriranju izbjegava nastanak »mitskog bolesnika«, koji se promatra samo sa stajališta teorije. Ako se želi dati procjena na osi narcističnog zaposjedanja/objektnog zaposjedanja, tada će se procjena kretati u području dinamičkog odmjeravanja modaliteta zaposjedanja i njihovih regresija i na kvaliteti odnosa unutarnje i vanjske vrste. Ako se želi dati procjena na osi Ono/Ja/Nad-ja, kretat ćemo se u području klasičnih ranih struktura i složenih infantilnih fantazija koje odgovaraju modelu konverzije, koji se može protezati i na pregenitalne konfliktne konfiguracije. Ako se želi dati procjena na osi nesvjesno/predsvjesno/svjesno, zanimaju nas ponajprije funkcija i strukturni defekti u predsvjesnom i stoga posebno ekonomski aspekti.[1] *Klasifikacija* PS bolesti kod djece i adolescenata značajno je složenija nego kod odraslih. Djeca se nalaze u brzom psihofizičkom i socijalnom razvoju, s posebnom osjetljivošću kada je stupanj desomatiziranja (odvajanje od tijela) od afekata/konflikata vrlo različit. Današnje najpoznatije klasifikacije, Međunarodna klasifikacija bolesti (MKB-10)[89,90] i Dijagnostički statistički priručnik Američke psihijatrijske udruge (DSM-4)[91] koriste se jednodimenzionalnom i multiaksijalnom procjenom. Mnoge PS kliničke slike u MKB-10 obuhvaćene su sljedećim kategorijama: F 54 psihički čimbenici ili utjecaji ponašanja kod drugdje klasificiranih bolesti, u koje ubrajamo neke od »klasičnih PS bolesti«: astma, morbus Crohn itd.; F 44 disocijativni poremećaji (konverzivni); F45 somatoformni poremećaj; F 48 posebni neurotski poremećaji; F9 ponašajni emocionalni poremećaji s početkom u djetinjstvu i adolescenciji i kategorija F5 odstupanja u ponašanju povezana s tjelesnim poremećajima i čimbenicima. Prema MKB-10 konverzivna reakcija se smatra disocijativnim fenomenom, dok je u DSM-4 konverzivni poremećaj smješten u odjeljak somatoformni poremećaj da bi se naglasila važnost uzimanja u obzir neuroloških i drugih zdravstvenih stanja u diferencijalnoj dijagnozi. U psihosomatici dječje i adolescentne dobi danas posebno proučavamo sljedeće entitete: konverzivni poremećaj, poremećaje hranjenja (psihosocijalni poremećaj razvoja i smanjeni rast, tromjesečne kolike, ruminacije, pika, adipozitet, poremećaji prehrane u adolescenciji /anoreksija i bulimija nervoza/), upalne bolesti crijeva (colitis ulcerosa i morbus Crohn), bronhalnu astmu, bolesti kože, enurezu, enkoprezu i tikove.[1] Pojedini autori u psihosomatske bolesti ubrajaju i Münchhausen-by-proxi sindrom, koji je okarakteriziran kao umišljeni poremećaj, gdje roditelj inducira tjelesne ili psihološke znakove ili simptome u djeteta/adolescenta, s motivacijom preuzimanja uloge bolesnika.[92]

Terapija u psihosomatskoj medicini

U terapiji će se rabiti timski pristup, dakle rabit će se integracijske sposobnosti različitih metoda koje primjenjuju različiti stručnjaci.[88] Tu su uključene uobičajene metode u somatskoj medicini, kao i uobičajene metode u dječjoj i adolescentnoj psihijatriji/psihoterapiji (individualna psihoterapija, postupci koji su orijentirani na aktivnosti, postupci povezani s tijelom, grupna terapija, socijalna terapija, obiteljska terapija, psihofarmakoterapija).[88] Za terapiju je potreban minimum zajedničkog dogovora temeljen na realnosti, s međusobnim poštovanjem stručnjaka koji sudjeluju u terapiji, s progresivnim razumijevanjem i zajedničkim izražavanjem koncepcija, odnosno stvaranjem radne alijanse. Ovo se posebno odnosi i na odnos terapeuta prema djetetu/adolescentu, kao i prema obitelji, a tako i na odnos između različitih članova multispecijalističkog tima.[1] I dalje su vrlo aktualni psihosomatski terapijski modeli u razvijenim zemljama, koji se stalno reorganiziraju u skladu s novim saznanjima.[93–99]

Kronične bolesti djece i adolescenata

Shvaćajući psihosomatski model u širem smislu, danas se sve više bavimo psihološkim, psihijatrijskim i pedijatrijskim praćenjem kroničnih bolesti u djece i adolescenata. Za pregled ovih problema može se uputiti na radove drugih autora.[100,101]

Suradna (liaison) psihijatrija i pedijatrija

Psihosomatika i liaison psihijatrija su, prema sadašnjem stanju stvari, čvrsto isprepletene.[102,103] Liaison psihijatrija se može definirati kao supspecijalizacija psihijatrije, kao klinički servis, ali i kao edukacija i istraživanje u nepsihijatrijskim medicinskim odjelima.[104] Dakle, prema ovoj definiciji proces liaison psihijatrijske konzultacije u dječjoj i adolescentnoj dobi uključuje aktivno sudjelovanje dječjeg i adolescentnog psihijatra na pedijatrijskom odjelu. Dječji i adolescentni psihijatar/psihoterapeut koristiti će se svojim uobičajenim vještinama i znanjem tijekom terapijskog procesa, primjenjujući metode navedene u poglavlju o terapiji. Dodatno će dječji i adolescentni psihijatar morati uložiti napor u razumijevanje rada pedijatra (posebno se to odnosi na dijagnostiku i terapiju), kao i na cjelokupno funkcioniranje pedijatrijskog odjela.[105] Idealno bi bilo da dječji i adolescentni psihijatar/psihoterapeut provodi svoje djelatnosti u sklopu pedijatrijskog odjela, gdje bi nekoliko sati na dan bio stalno zaposlen. O tome postoje iskustva iz razvijenijih zemalja, kao i iz Hrvatske na području adultne psihijatrije.[104] Jednako su tako korisna psihijatrijska/psihoterapijska znanja i vještine pedijatara. Vrlo ekspanzivni razvoj liaison psihijatrije u domeni medicine i pedijatrije vidljiv je u mnogim razvijenijim zemljama u svijetu i u svjetlu današnjeg stanja stvari čini se nezaobilaznim.[106–110]

Zaključak

Psihosomatika u dječjoj i adolescentnoj dobi predstavlja danas izazov za stručnjake koji sudjeluju u zaštiti mentalnog zdravlja djece i adolescenata, a posebno za dječje i adolescentne psihijatre i pedijatre. Valja se nadati da nas složenost psihosomatske problematike neće obeshrabriti te da ćemo novim znanstvenim i stručnim saznanjima nadalje razvijati kvalitetne dijagnostičke, kliničke, terapijske i istraživačke strategije. U dijagnostici i terapiji kao najvažniju metodu rabit ćemo timski pristup.

LITERATURA

1. *Buergin D.* Psychosomatik im Kindes- und Jugendalter. Stuttgart: Gustav Fischer Verlag; 1993, str. 3.
2. *Stoudemire A, McDaniel JS.* History, classification and current trends in psychosomatic medicine. U: Kaplan HI, Sadock BJ, ur. Comprehensive Textbook of Psychiatry. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995, str. 1463–6.
3. *Uexkuell Th von.* Medizin als Umgang von Menschen mit Menschen. U: Wiese J, ur. Psychosomatische Medizin in Kindheit und Adoleszenz. Goettingen: Vandenhoeck und Ruprecht; 1990, str. 13–23.
4. *Freud S.* Die Abwerneuropsychosen: GW Bd I. Frankfurt: S. Fischer; 1894.
5. *Mitscherlich A.* Zur psychoanalytischen Auffassung Psychosomatischer Krankheitsentstehung. Psyche 1954;7(10):561–78.
6. *Uexkuell Th von, Wesiack W.* Wissenschaftstheorie: Ein bio-psycho-soziales Modell. U: Adler RH, Herrmann JM, Koehle K, Schoenecke OW, Uexkuell Th von, Wesiack W, ur. Psychosomatische Medizin. Muenchen: Urban & Schwarzenberg; 1996, str. 13–50.
7. *Richter HE.* Der schwierige Weg einer kritischer Psychosomatik. Psychother Psychosom Med Psychol 1990;40:318–23.
8. *Mueller-Eckhardt H.* Die Krankheit, nicht krank sein zu koennen. Stuttgart: Klett; 1954, str. 5.
9. *Rutter M, Silberg J.* Gene-environment interplay in relation to emotional and behavioral disturbance. Annu Rev Psychol 2002;53:463–90.
10. *Rutter M.* Nature, nurture and development: From evangelism through science toward policy and practice. Child Dev 2002;73:1–21.
11. *Rutter M, Silberg J, O'Connor T, Simonoff E.* Genetics and child psychiatry: I – advances in quantitative and molecular genetics. J Child Psychol Psychiatry Allied Discip 1999;40:3–18.
12. *Rutter M, Silberg J, O'Connor T, Simonoff E.* Genetics and child psychiatry: II – Empirical research findings. J Child Psychol Psychiatry Allied Discip 1999;40:19–55.
13. *Rutter M, Bolton P, Harrington P, Le Couteur A, MacDonald H, Simenoff E.* Genetic factors in child psychiatric disorders I: A review of research strategies. J Child Psychol Psychiat 1990;31:3–37.
14. *Schiff M, Lewontin R.* Education and class: the irrelevance of IQ genetic studies. Oxford: Clarendon Press; 1986, str. 3.
15. *Purves D, Lichtman JW.* Principles of Neural Development. Sunderland: Sinauer; 1985, str. 5.
16. *Plomin R.* Development, genetics and psychology. New York: Lawrence Erlbaum; 1986, str. 3.
17. *Rutter M, Plomin R.* Opportunities for psychiatry from genetic findings. Br J Psychiatry 1997;171:209–19.
18. *Plomin R, Rutter M.* Child development, molecular genetics and what to do with genes once they are found. Child Dev 1998;69:1223–42.
19. *Rutter M.* Resilience concepts and findings: implications for family therapy. J Fam Ther 1999,21:119–44.
20. *Rutter M.* Relationships between mental disorders in childhood and adulthood. Acta Psychiatr Scand 1995;91:73–85.
21. *Rutter M.* Comorbidity – meanings and mechanisms. Clinical Psychology-Science & Practice 1994;1:100–3.
22. *Rutter M, MacDonald H, LeCouteur A, Harrington R, Bolton P, Bailey A.* Genetic factors in child psychiatric disorders II: Empirical findings. J Child Psychol Psychiat 1990;31:39–83.
23. *Rutter M.* Psychosocial influences: Critiques, findings and research needs. Dev Psychopathol 2000;12:375–405.
24. *Rutter M, Pickles A, Murray R, Eaves L.* Testing hypotheses on specific environmental causal effects on behavior. Psychol Bull 2001;127:291–324.
25. *Soule M.* Das Kind im Kopf. U: Strork J, ur. Neue Wege im Verstaendnis der allerfruehesten Entwicklung des Kindes. Stuttgart: Fromann und Holzboog; 1989, str. 20–81.
26. *Ross AO.* Das Sonderkind. Stuttgart: Hippokrates; 1967, str. 5.
27. *Beck-Dvoržak M.* Bolesno dijete. U. Blažević D, Cividini-Stranić E, Beck-Dvoržak M, ur. Medicinska psihologija. Zagreb: Jumena; 1984, str. 103–16.
28. *Vidović V.* Dijete bolesnik. U. Klain E, ur. Psihološka medicina. Zagreb: Golden marketing; 1999, str. 296–308.
29. *Rudan V.* Adolescent bolesnik. U. Klain E, ur. Psihološka medicina. Zagreb: Golden marketing; 1999, str. 309–17.
30. *Freud S.* A childhood recollection from Dichtung and Wahrheit. U: Strachey J, ur. The Standard Edition of the Complete Psychological Works of Sigmund Freud. Vol 17. London: Hogarth Press; Originally published 1917.
31. *Freud S.* Beyond the pleasure principle. U: Strachey J, ur. The Standard Edition of the Complete Psychological Works of Sigmund Freud. Vol 18. London: Hogarth Press; Originally published 1920.
32. *Freud S.* On narcissism. U: Strachey J, ur. The Standard Edition of the Complete Psychological Works of Sigmund Freud. Vol 14. London: Hogarth Press; Originally published 1914.
33. *Marans S, Cohen DJ.* Child psychoanalytic theories of development. U: Lewis M, ur. Child and adolescent psychiatry: A Comprehensive Textbook. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996, str. 156–70.
34. *Blos P.* Adoleszenz 7 Auflage. Stuttgart: Klett-Cotta; 2001, str. 13.
35. *Laufer M, Laufer ME.* Adoleszenz und Entwicklungskrise. Stuttgart: Klett-Cotta; 1994, str. 59.
36. *Vincent M.* Model adolescencije. U: Nikolić S, ur. Mentalni poremećaji u djece i omladine 1. Zagreb: Školska knjiga; 1988, str. 417–26.
37. *Nikolić S.* Psihopatologija adolescencije. U: Nikolić S, ur. Mentalni poremećaji u djece i omladine 1. Zagreb: Školska knjiga; 1988, str. 403–17.
38. *Winnicott DW.* Primaere Muetterlichkeit. Psyche 1960;14:393–9.
39. *Emde R.* Development terminable and interminable 1: Innate and motivational factors from infancy. Int J Psychoanal 1988;69:23–42.
40. *Emde R.* Development terminable and interminable 2: Recent psychoanalytic theory and therapeutic considerations. Int J Psychoanal 1988;69: 283–96.
41. *Buergin D.* Die Bedeutung der prae- und postnatalen Bewegungsentwicklung fuer die Etablierung des Mutter-Kind-Dialoges. U: Pachler MJ, Strassburg HM, ur. Der unruhige Saeugling. Fortschritte der Sozialpaediatrie 13; 1990, str. 171–86.
42. *Stern D.* The interpersonal world of the infant. New York: Basic Books; 1985, str. 3.
43. *Winnicott DW.* Reifungsprozesse und foerdernde Umwelt. Muenchen: Kindler; 1974, str. 194.
44. *Piontelli A, Bocconi L, Boschetto C, Kustermann A, Nicolini U.* Differences and similarities in the intra-uterine behavior of monozygotic and dizygotic twins. Twin Res 1999;2:264–73.
45. *Milch W.* Infant research and psychosomatic diseases. Psychotherapeut 2000;45:18–24.
46. *De Leo JH.* Child development analysis. New York: Brunner Mazel; 1977, str. 5.
47. *Piaget J.* Logic and Psychology. New York: Basic Books; 1957.
48. *Marty P, M'Uzan de M.* La pensee operatoire. Rev Franc Psychan 1963; Suppl 17:345–56.
49. *Kreisler L, Fain M, Soule M.* L'enfant et son corps. Paris: PUF; 1974, str. 5.
50. *Lebovici S, Diatkine R, Soule M,* ur. Traite de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent Vol II. Paris: PUF; 1985, str. 7.
51. *Sifneos PE.* Alexithymia: past and present (Review). Am J Psychiatr 1996; 153(Suppl 7):137–42.
52. *Olds D.* Brain-centered psychology: A semiotic approach. Psychoanalysis and Contemporary Science 1990;13:331–63.
53. *Ogden ThH.* Projective identification and psychotherapeutic technique. New York: Jason Aronson; 1982, str. 3.
54. *Raine A.* Annotation: The role of prefrontal deficits, low autonomic arousal and early health factors in the development of antisocial and aggressive behavior in children. J Child Psychol Psychiatry Allied Discip 2002;43: 417–34.
55. *Scott Werry J.* Brain and Behavior. U: Lewis M, ur. Child and Adolescent Psychiatry: A comprehensive Textbook. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996, str. 86–96.
56. *Anderson GM, Cohen DJ.* Neurobiology of neuropsychiatric disorders. U: Lewis M, ur. Child and Adolescent Psychiatry: A comprehensive Textbook. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996, str. 30–9.
57. *van Waarde A.* Measuring receptor occupancy with PET. Curr Phar Design 2000;6:1593–610.
58. *van der Kolk BA.* The psychobiology and psychopharmacology of PTSD. Hum Psychopharmacol- Clin Exp 2001;16(Suppl 1):49–64.
59. *van der Kolk BA, Burbridge JA, Suzuki J.* The psychobiology of traumatic memory. Clinical implications of neuroimagining studies. In: Annals New York Academy of Science 1997;821:99–113.
60. *Garmezy N, Rutter M.* Acute reaction to stress. U: Rutter M, Hersov I, ur. Child and adolescent psychiatry. Oxford: Blackwell; 1985, str. 152–76.
61. *Rahe RH.* Life change measurement clarification. Psychosom Med 1978; 40:95–8.
62. *Egle UT, Hoffmann SO, Joraschky P.* Sexueller Missbrauch, Misshandlung, Vernachlaessigung. Stuttgart: Schattauer; 1996, str. 3.
63. *Begovac I, Begovac B.* Psihička traumatizacija djece i adolescenata. Soc psihijat 2002;30:85–92.
64. *Fischer G, Riedesser P.* Lehrbuch der Psychotraumatologie. 2. Auflage. Muenchen:Reinhardt; 1999, str. 133.
65. *Robins LN, Rutter M.* Straight and Devious Pathways from Childhood to Adulthood. Cambridge: Cambridge University Press; 1990, str. 5.
66. *Schoenecke OW, Herrmann JM.* Psychophysiologie. U: Adler RH, Herrmann JM, Koehle K, Schoenecke OW, Uexkuell Th von, Wesiack W, ur. Psychosomatische Medizin. Muenchen: Urban & Schwarzenberg; 1996, str. 161–97.

67. *Lang PJ, Davis M, Ohman A.* Fear and anxiety: animal models and human cognitive psychophysiology. J Affect Disord 2000;61:137–59.
68. *Ornitz EM.* Developmental aspects of neurophysiology. U: Lewis M, ur. Child and Adolescent Psychiatry: A comprehensive Textbook. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996, str. 39–51.
69. *Voigt KH, Fehm HL.* Psychoneuroendokrinologie. U: Uexkuell Th von, ur. Psychosomatische Medizin. Muenchen: Urban & Schwarzenberg; 1990, str. 180–94.
70. *Anand KJS, Nemeroff CHB.* Developmental psychoneuroendocrinology. U: Lewis M, ur. Child and Adolescent Psychiatry: A comprehensive Textbook. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996, str. 64–86.
71. *Ader R, Felten DL, Cohen N, ur.* Psychoneuroimmunology II. New York: Academic Press; 1991, str. 3–9.
72. *Herbert TB, Cohen S.* Stress and immunity in humans: A meta-analytic review. Psychosom Med 1993;55:364–79.
73. *Kiecolt-Glaser JK, McGuire L, Robles TF, Glaser R.* Psychoneuroimmunology and psychosomatic medicine. Back to the future. Psychosom Med 2002;64:15–28.
74. *Fawzy FI, Fawzy NW.* Group therapy in the cancer setting. J Psychosom Res 1998;45:191–200.
75. *Fawzy FI, Kemeny ME, Fawzy NW i sur.* A structured psychiatric intervention for cancer patients. II. Changes over time in immunological measures. Arch Gen Psychiat 1990;47:729–35.
76. *Simon FB.* Beyond bipolar thinking-patterns of conflict as a focus for diagnosis and intervention. Fam Process 1998;37:215–32.
77. *Fenner E.* Psychosomatic research in intensive care units. A systematic review. Psychother Psychosom Med Psychol 2001;51:296–7.
78. *Carr A.* Evidence-based practice in family therapy and systemic consultation -I- Child focused problems. J Fam Ther 2000;22:29–60.
79. *Howlett S.* Emotional dysfunction, child-family relationships and childhood atopic dermatitis. Br J Dermatol 1999;140:381–4.
80. *Spahn C, Wirsching M.* Family dynamics and asthma. Allergologie 1995; 18:277–81.
81. *Killian KD.* Fearing fat – a literature review of family systems understandings and treatments of anorexia and bulimia. Family Relations 1994; 43:311–8.
82. *Rowa K, Kering PK, Geller J.* The family and anorexia nervosa: Examining parent-child boundary problems. Eur Eat Disord Rev 2001;9:97–114.
83. *Fegert JM, Probst M, Vierlbock S.* Children suffering from atopic eczema and their families. A qualitative interview-study on familial coping. Prax Kinderpsychol Kinderpsychiatr 1999;48:677–93.
84. *Latzer Y, Gaber LB.* Pathological conflict avoidance in anorexia nervosa: Family perspectives. Contemp Fam Ther 1998;20:539–51.
85. *Godding V, Kruth M, Jamart J.* Joint consultation for high-risk asthmatic children and their families, with pediatrician and child psychiatrist as co-therparists – model and evaluation. Fam process 1997;36:265–80.
86. *Kog E, Vertommen H, Vadereycken W.* Minuchin's psychosomatic family model revised: a concept validation study using a multitrait-multimethod approach. Fam process 1987;26:235–53.
87. *Stierlin H.* Zur Familienpsychosomatik heute. Psychother Psychosom Med Psychol 1990;40:357–62.
88. *Eggers C.* Grundzuege der Diagnostik. U: Eggers C, Lempp R, Nissen G, Strunk P, ur. Kinder- und Jugend-Psychiatrie. Berlin: Springer-Verlag; 1994, str. 67–104.
89. *Remschmidt H, Schmidt MH, ur.* Multiaxiales Klassifikationsschema fuer psychische Stoerungen des Kindes- und Jugendalters nach ICD-10 der WHO. Bern: Verlag Hans Huber; 1994, str. 9–20.
90. *Dilling H, Mombour W, Schmidt MH, Schulte-Markwort E, ur.* Weltgesundheitsorganisation: Internationale Klassifikation psychischer Stoerungen ICD-10 Kapitel V. 2. Auflage. Bern: Verlag Hans Huber; 2000, str. 22–5.
91. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition – DSM-IV th. Washington DC: American Psychiatric Association; 1994, str. 13–121.
92. *Dalton R, Forman MA.* Psychosomatic illness. U: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, ur. Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: WB Saunders Company; 2000, str. 70–2.
93. *Fava GA, Sonino N.* Psychosomatic medicine: Emerging trends and perspectives. Psychoth Psychosom 2000;69:184–97.
94. *Barth N.* Fundamental psychosomatic care for children and adolescents – model for cooperation between pediatrics and child and adolescent psychiatry. Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother 2002;30:145–9.
95. *Berntsson LT, Kohler L, Gustafsson JE.* Psychosomatic complaints in schoolchildren: a Nordic comparison. Scan J Public Health 2001;29:44–54.
96. *Bronheim HE, Fulop G, Kunkel EJ, Muskin PR, Schindler BA, Yates WR i sur.* The Academy of psychosomatic medicine practice guidelines for psychiatric consultation in the general medical setting. Psychosomatics 1998;39:8–30.
97. *Campo JV, Kingsley RS, Bridge J, Mrazek D.* Child and adolescent psychiatry in general children's hospital: a survey of chairs of psychiatry. Psychosomatics 2000;41:128–33.
98. *Vandvik IH.* Collaboration between child psychiatry and paediatrics: the state of the relationships in Norway. Acta Paediatr 1994;83:884–7.
99. *Schneider G, Gieler U.* Psychosomatic dermatology – state of the art. Zeitschrift fuer Psychosom Med u Psychoth 2001;47:307–31.
100. *Buergin D, Rost B.* Krankheit in Kindheit und Jugend. U: Adler RH, Herrmann JM, Koehle K, Schoenecke OW, Uexkuell Th von, Wesiack W, ur. Psychosomatische Medizin. Muenchen: Urban & Schwarzenberg; 1996, str. 1131–61.
101. *Graham PhJ, Turk J.* Psychiatric aspects of pediatric disorders. U: Lewis M, ur. Child and Adolescent Psychiatry: A comprehensive Textbook. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996, str. 989–1005.
102. *Rosenbaum M, McCarty T.* The relationship of psychosomatic medicine to consultation – liaison psychiatry. Psychosomatics 1994;35:569–73.
103. *Friedman RS, Molay F.* A history of psychiatric consultation in America. Psychiatr Clin North Am 1994;17;667–81.
104. *Gregurek R.* Suradna (Liaison) psihijatrija. U. Klain E, ur. Psihološka medicina. Zagreb: Golden marketing; 1999, str. 371–403.
105. *Lewis M, Leebens PK.* The consultation process in child and adolescent psychiatric consultation – liaison in pediatrics. U: Lewis M, ur. Child and Adolescent Psychiatry: A comprehensive Textbook. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996, str. 935–9.
106. *Frank R.* Consultation and liaison. Mon Schr Kinderheilkd 2002;150: 186–90.
107. *Knapp PK, Harris ES.* Consultation – Liaison in child psychiatry: A review of the past 10 years. Part I: Clinical findings. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1998;37:17–25.
108. *Knapp PK, Harris ES.* Consultation – Liaison in child psychiatry: A review of the past 10 years. Part II: Research on Treatment Approaches and Outcomes. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1998;37:139–46.
109. *Huyse FJ, Herzog T, Lobo A i sur.* European Consultation – Liaison Psychiatric services: the ECLW Collaborative Study. Acta Psychiatr Scand 2000;101:260–6.
110. *Ortiz P.* General principles in child liaison consultation service – a literature review. Eur Child Adolesc Psychiatry 1997;6:1–6.

REAKCIJA TRANSPLANTATA PROTIV PRIMATELJA UZROKOVANA TRANSFUZIJOM

TRANSFUSION-ASSOCIATED GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE

INES BOJANIĆ, BRANKA GOLUBIĆ ĆEPULIĆ*

Deskriptori: Transfuzija krvi – neželjeni učinci; Reakcija transplantata protiv primatelja – etiologija

Sažetak. Reakcija transplantata protiv primatelja uzrokovana transfuzijom (TA-GVHD) rijetka je, ali u pravilu fatalna komplikacija transfuzije krvnog pripravka koji sadržava vijabilne T-limfocite. TA-GVHD manifestira se kao akutni sindrom karakteriziran poremećajem funkcije kože, jetre, gastrointestinalnog trakta i koštane srži. Zbog aplazije koštane srži nastaje pancitopenija praćena krvarenjem i infekcijom, a većina bolesnika umire mjesec dana nakon transfuzije. Rizik od pojave TA-GVHD-a ovisi o broju i vijabilnosti limfocita u krvnom pripravku, funkciji imunosnog sustava primatelja i stupnju nepodudarnosti antigena histokompatibilnosti između primatelja i davatelja. Rizik je najveći u imunodeficijentnih i imunosupriminiranih primatelja transfuzije krvi. Liječenje TA-GVHD-a za sada je u pravilu neučinkovito, pa je osobito važna prevencija bolesti. Rizične skupine bolesnika moraju biti identificirane i liječene isključivo s ozračenim staničnim krvnim pripravcima, budući da gama-zračenje inhibira proliferaciju limfocita davatelja i za sada je jedina učinkovita metoda prevencije TA-GVHD-a.

Descriptors: Blood transfusion – adverse effects; Graft vs host disease – etiologija

Summary. Transfusion-associated graft-versus-host disease (TA-GVHD) is rare but usually fatal complication of transfusion of any blood component containing viable T lymphocytes. TA-GVHD manifests as an acute syndrome characterized by the dysfunction of the skin, liver, gastrointestinal tract and bone marrow. The development of bone marrow aplasia increases the risk for hemorrhage and infection and most patients die within 1 month of transfusion. The risk associated with an individual transfusion depends on the number and viability of contaminated lymphocytes, the susceptibility of the patient's immune system to their engraftment and the degree of disparity in histocompatibility antigens between the donor and the patient. The risk of TA-GVHD are highest in recipients with immunodeficiency or immunosuppression. Prevention of TA-GVHD is of great importance as it cannot be treated successfully. Patients at risk must be identified and transfused with irradiated cellular blood products, as gamma irradiation inhibits the proliferation of donor lymphocytes and is currently the only recommended method for TA-GVHD prevention.

Liječ Vjesn 2004;126:39–47

Dobro je poznato da se u eritrocitnim i trombocitnim krvnim pripravcima nalaze leukociti koji u primatelja mogu izazvati i dalekosežne biološke posljedice. Transfundirani leukociti sudjeluju u nastanku febrilnih transfuzijskih reakcija, aloimunizacije i refrakternosti na transfuzije trombocita, u prijenosu citomegalovirusa i drugih uzročnika bolesti prenosivih krvlju te modulaciji i supresiji imunosnog sustava primatelja. Manje je poznato da se nakon transfuzije krvnih pripravaka koji sadržavaju vijabilne leukocite može javiti i reakcija transplantata protiv primatelja (engl. graft-vs-host disease, GVHD). Ova je reakcija česta komplikacija transplantacije alogene koštane srži, a nastaje zbog presađivanja i proliferacije davatelja limfocita koji oštećuju tkiva primatelja, što se klinički očituje porastom temperature, karakterističnim kožnim osipom, proljevom i oštećenjem jetre. Reakcija transplantata protiv primatelja uzrokovana transfuzijom (engl. transfusion associated graft-vs-host disease, TA-GVHD) rijetka je, ali izuzetno teška komplikacija transfuzijskog liječenja. Iako su kliničke manifestacije GVHD-a nakon transfuzije krvi slične kao i nakon transplantacije koštane srži, u TA-GVHD-u uvijek se javlja teška aplazija koštane srži pa bolest ima fulminatan tijek i u pravilu dovodi do smrti bolesnika. Budući da za sada nema učinkovitog liječenja TA-GVHD-a, izuzetno je važna identifikacija rizičnih skupina bolesnika i primjena preventivnih mjera.

Povijesni prikaz

Reakcija transplantata protiv primatelja, koja nastaje kao posljedica presađivanja imunokompetentnih T-limfocita davatelja u primatelja čiji ih imunosni sustav nije sposoban odbaciti, prvi put se spominje još pedesetih godina prošlog stoljeća. Billingham je u miševa opisao bolest kržljanja (engl. runt disease) koja nastaje nakon injekcije stanica alogene slezene ili koštane srži u novorođene miševe. U miševa su se javila oštećenja kože, proljev, slabljenje i naposljetku su ugibali. Ovaj sindrom objašnjen je kao posljedica reakcije transplantiranih stanica slezene i koštane srži protiv stanica primatelja.[1] Prvi put je o reakciji transplantata protiv primatelja u ljudi izvijeŠteno 1959. godine. Mathe je izvijestio o pojavi »sekundarnog sindroma« kod bolesnika nakon transplantacije alogene koštane srži.[2] Simptomi koji su se javili bili su slični kao u miševa s bolesti kržljanja, od osipa kože, proljeva, poremećene funkcije jetre do letalnog ishoda. GVHD je od tada prepoznata kao česta komplikacija transplantacije alogene koštane srži.

Shimoda je 1955. opisao stanje koje je nazvao postoperativna eritrodermija (POE), što se smatra prvim izvještajem o TA-GVHD-u, budući da se danas zna da su POE i TA-GVHD ista bolest.[3] On je opisao 12 bolesnika kod kojih su se između 6 i 13 dana nakon kirurškog zahvata javili osip i visoka temperatura, a bolesnici su unatoč primijenjenomu simptomatskom liječenju umrli. Svi bolesnici primili su svježu krv prije i nakon zahvata, što je u to vrijeme bila uobičajena praksa. Sličan sindrom opisan je 1965. u dvoje djece s kongenitalnom imunodeficijencijom. Jedno je dijete liječeno koncentratima granulocita, a drugo eksangvinotransfuzijom svježe krvi.[4] U oba djeteta ubrzo se javio osip, hepatomegalija i pancitopenija, a nakon kratkog vremena nastupila je smrt. Klinička slika odgovarala je bolesti kržljanja viđenoj u eksperimentalnih životinja, kao i »sekundarnom sindromu« nakon transplantacije koštane srži.

* **Zavod za kliničku transfuziologiju, Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku KBC-a, Zagreb** (mr. sc. Ines Bojanić, dr. med.; mr. sc. Branka Golubić Ćepulić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. I. Bojanić, Zavod za kliničku transfuziologiju, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

Primljeno 25. rujna 2003., prihvaćeno 30. listopada 2003.

TA-GVHD je sedamdesetih godina izdvojen kao zaseban entitet, prvo u imunokompromitiranih, a kasnije i u imunokompetentnih primatelja transfuzije krvi. Prvi potvrđen slučaj TA-GVHD-a u imunokompetentnih primatelja objavljen je 1984. u Japanu u bolesnika koji je nakon kardiokirurške operacije dobio povišenu temperaturu, osip, proljev i pancitopeniju te naposljetku umro.[5] Klinički i patohistološki nalazi upućivali su na GVHD, što je i potvrdio nalaz stanica s HLA-antigenima davatelja u krvi primatelja.[6]

Do danas je u literaturi japanskog i engleskoga govornog područja objavljeno više od 200 izvještaja o TA-GVHD-u, većinom pojedinačnih slučajeva ili o malim skupinama bolesnika. Broj objavljenih slučajeva TA-GVHD-a nedvojbeno je manji od stvarnog broja zbog čestog neprepoznavanja ovog stanja i nedostatka definitivnoga dijagnostičkog dokaza.

Patogeneza

U patogenezi TA-GVHD-a sudjeluje više čimbenika. Billingham je definirao tri glavna uvjeta koji moraju biti ispunjeni za nastanak GVHD-a:

1. transplantat mora sadržavati imunokompetentne stanice sposobne za diobu,
2. mora postojati razlika između HLA-antigena davatelja i primatelja tako da davateljeve stanice primatelja prepoznaju kao stranog
3. primatelj mora biti nesposoban odbaciti transplantirane imunokompetentne stanice.[1]

U svakodnevnom transfuzijskom liječenju prva su dva zahtjeva uvijek ispunjena, a varijabilan je jedino imunosni status primatelja.

U svim staničnim krvnim pripravcima nalaze se T-limfociti koji su odgovorni za nastanak GVHD-a. Za nastanak bolesti važan je broj transfundiranih T-limfocita, a najmanji broj vijabilnih limfocita nuždan za izazivanje TA-GVHD-a varira ovisno o imunosnom statusu primatelja, kao i o stupnju antigenske nepodudarnosti davatelja i primatelja. Istraživanja na životinjama pokazala su da je za izazivanje GVHD-a nakon transplantacije koštane srži potrebna minimalna doza od 1×10^7 limfocita po kilogramu tjelesne težine primatelja (kg TT), a pretpostavlja se da je slična doza potrebna i za izazivanje GVHD-a u ljudi.[7] U djece s teškom kombiniranom imunodeficijencijom objavljeni su slučajevi fatalnog TA-GVHD-a nakon transfuzije samo 8×10^4 limfocita/kg TT.

Kod imunokompetentnih primatelja imunosni sustav obično uspješno eliminira transfundirane davatelje T-limfocite. Međutim, kod primatelja s prirođenom ili stečenom imunodeficijencijom zbog intenzivnog citostatskog liječenja i radioterapije, imunosni sustav ne može odbaciti davateljeve T-limfocite, koji proliferiraju i izazivaju reakciju transplantata protiv primatelja.

Rjeđe TA-GVHD može nastati i u imunokompetentnih primatelja koji zbog tolerancije davateljevih stanica nisu sposobni učinkovitom imunosnom reakcijom odbaciti presadak.[8] Tolerancija nastaje kada davatelj i primatelj imaju zajedničke antigene HLA-sustava tako da je primatelj heterozigot, a davatelj homozigot za zajednički haplotip, tzv. jednosmjerna HLA-podudarnost (engl. one-way HLA match). Imunokompetentni HLA-heterozigotni primatelj tada ne prepoznaje kao strane transfundirane stanice davatelja i ne može ih odbaciti. Istodobno transfundirani T-limfociti davatelja prepoznaju drugi haplotip na primateljevim stanicama kao strani, što uzrokuje njihovu proliferaciju.[8,9] TA-GVHD koji nastaje u ovim okolnostima može se očekivati bez obzira na primateljev imunosni sustav, jer je neuspjeh eliminacije davateljevih limfocita posljedica nepovoljne kombinacije podudarnosti antigena HLA-sustava davatelja i primatelja, a ne imunokompetencije primatelja.[9]

Lee i sur. istraživali su kinetiku uklanjanja limfocita davatelja iz cirkulacije imunokompetentnih primatelja.[10] Tijekom prvog i drugog dana nakon transfuzije uklanja se većina (99,9%) leukocita davatelja, zatim trećeg do petog dana raste broj leukocita davatelja u cirkulaciji i napokon petog do sedmog dana dolazi do sekundarnog uklanjanja davateljevih stanica. Pretpostavili su da je porast broja leukocita davatelja u cirkulaciji posljedica reakcije transplantata na primatelja, a sekundarno uklanjanje leukocita reakcija odbacivanja transplantata. Ako je primatelj imunodeficijentan ili ne može odbaciti transfundirane stanice zbog jednosmjerne HLA-podudarnosti, leukociti nastavljaju nekontrolirano proliferirati i uzrokuju TA-GVHD.

Imunosna reakcija odgovorna za nastanak TA-GVHD-a je složena, a osnovni mehanizam nastanka je isti kao u GVHD-u nakon transplantacije koštane srži. Nastanak akutnoga GVHD-a nakon transplantacije koštane srži može se podijeliti u tri osnovne faze: u prvoj fazi tijekom pripreme za transplantaciju dolazi do pojačanog stvaranja citokina, što stvara uvjete za dodatnu aktivaciju T-limfocita davatelja, u drugoj, tzv. aferentnoj fazi, dolazi do aktivacije i ekspanzije T-limfocita davatelja i u trećoj, tzv. eferentnoj fazi davateljeve izvršne stanice oštećuju tkivo primatelja.[11]

Tijekom pripreme za transplantaciju zbog primjene intenzivne kemoterapije i/ili zračenja dolazi do oštećenja tkiva i aktivacije stanica domaćina koje počnu proizvoditi upalne citokine. Upalni citokini, kao što su faktor tumorske nekroze (engl. tumor necrosis factor, TNF-α) i interleukin 1 (IL-1), pojačavaju ekspresiju antigena MHC i drugih athezijskih molekula (ICAM-1, VCAM-1), što dovodi do pojačanog prepoznavanja primateljevih MHC-antigena od strane transfundiranih alloreaktivnih davateljevih T-limfocita.

Aferentna faza sastoji se od tri dijela: prezentacije antigena koji aktiviraju T-limfocite, njihove proliferacije te diferencijacije aktiviranih T-limfocita u stanice koje djeluju citolički ili izlučuju citokine. Eferentna faza primarno je posredovana citokinima koji napadaju tkivo domaćina bilo direktno bilo angažiranjem drugih stanica kao što su NK-stanice, makrofazi ili T-limfociti, što na kraju uzrokuje smrt stanice i oštećenje tkiva domaćina.[12] Ciljni alomorfi HLA izraženi su u svim tkivima primatelja zbog čega se GVHD očituje postupnom disfunkcijom i zatajenjem mnogih organskih sustava.[13]

T-limfociti koji sudjeluju u nastanku TA-GVHD-a primarno reagiraju prema funkcijskom obrascu tipa Th1 i izlučuju citokine IL-2 i IFN-γ te započinje imunosni odgovor posredovan stanicama. IL-2 i IFN-γ uzrokuju daljnju ekspanziju T-limfocita, aktiviraju različite izvršne stanice, kao što su citotoksični T-limfociti (CTLs), prirodne stanice ubojice (engl. natural killer cells, NK-stanice), koje će diferencirati u LAK-stanice i makrofage. Aktivirani makrofazi dodatno izlučuju citokine TNF-α i IL-1 i na taj se način stvara samopojačavajući mehanizam povratne sprege, što na kraju dovodi do kliničke manifestacije GVHD-a.[11]

TNF-α i IL-1 odgovorni su za neke kliničke manifestacije GVHD-a jer je dokazano da mogu uzrokovati anoreksiju i gubitak težine.[13,14] Aktivirani makrofazi uz citokine proizvode i velike količine dušikova okida koji doprinosi oštećenju ciljnih tkiva tijekom GVHD-a. Dušikov oksid ima direktan citotoksični učinak na jetru i smatra se da je važan u manifestaciji GVHD-a na gastrointestinalnom sustavu.

Nishimura je ispitivao subpopulacije T-limfocita davatelja koji uzrokuju TA-GVHD.[15] Iz krvi bolesnika kod kojega se javio TA-GVHD nakon transfuzije svježih koncentrata trombocita pripravljenih iz krvi njegove kćeri i sina izdvojeni su i analizirani klonovi T-limfocita. Analizom polimorfizma mikrosatelitnih lokusa DNA i HLA tipiziranjem dokazano je da su TA-GVHD izazvali limfociti sina/davatelja, koji je bio homo-

zigot za HLA-antigene za koje je otac/primatelj bio heterozigot. Identificirana su tri tipa T-limfocita davatelja: tip I je CD8+ citotoksični klon; tip II je CD4+ citotoksični klon i tip III necitotoksični CD4+ klon koji na stimulaciju izlučuje TNF-β. Ovi rezultati pokazuju da u nastanku TA-GVHD-a CD8+ i CD4+ T-limfociti sudjeluju bilo direktnom citotoksičnosti bilo sekrecijom citotoksičnih citokina, što potvrđuje da su faze nastanka GVHD-a nakon transfuzije istovrsne kao i nakon transplantacije koštane srži.

Rizični faktori

O rizičnim faktorima za nastanak TA-GVHD-a najviše se saznalo analizom osobina bolesnika i njihova liječenja u dokazanim slučajevima TA-GVHD-a. Jedan od glavnih rizičnih faktora nastanka TA-GVHD-a jesu prirođena ili stečena stanja imunodeficijencije. Oštećenja imunosnog sustava česta su u hospitaliziranih bolesnika, bilo zbog osnovne bolesti bilo kao rezultat liječenja kemoterapijom, steroidima ili zračenjem. Uz to sama transfuzija krvi može modulirati i suprimirati imunosni odgovor primatelja. Rizik od nastanka TA-GVHD-a ovisi o tipu imunosne deficijencije i najveći je kod oštećenja imunosti posredovane stanicama. Deficijencije humoralne imunosti, stečene ili prirođene hipogamaglobulinemije, bez obzira na težinu, nisu rizični faktor za nastanak TA-GVHD. Za nastanak TA-GVHD-a rizične su sljedeće okolnosti:

1. primatelj s oštećenim sustavom stanične imunosti u kojih se transfundirani limfociti mogu uspješno presaditi i proliferirati,
2. primateljeva stanična imunost je nerazvijena ili je djelomično oštećena te nije sposoban eliminirati velik broj transfundiranih limfocita
3. primateljev imunosni sustav je normalan, ali zbog tkivne sličnosti između davatelja i primatelja, davatelj ne može prepoznati transfundirane limfocite kao strane.

Analiza da sada objavljenih slučajeva pokazala je da je najveća incidencija TA-GVHD-a u Japanu. Ohto i Anderson su analizirali slučajeve TA-GVHD-a u Japanu s ciljem identifikacije dodatnih rizičnih faktora.[16] S obzirom na osnovnu bolest 122 slučaja su podijelili u tri skupine: 1.bolesnike liječene kardiokirurškim zahvatom, 2.bolesnike sa solidnim tumorima liječene samo operativno i 3.ostale bolesnike liječene transfuzijom krvi zbog različitih bolesti. U sve tri skupine klinička je slika bila ista, nije bilo razlike u medijanu broja dana od transfuzije do početka bolesti, a i krajnji je ishod bio sličan, jer su samo dva bolesnika iz sve tri skupine preživjela. U 30 bolesnika kod kojih je HLA-tipiziranjem potvrđena dijagnoza TA-GVHD-a, davatelj i primatelj su imali najmanje jedan zajednički haplotip. Čak 28 (93%) davatelja bili su HLA-homozigoti za zajednički haplotip, a u polovici slučajeva bila je riječ o A24 B52 haplotipu koji ima visoku incidenciju (9,2%) u japanskoj populaciji. Genska homogenost japanske populacije uzrok je značajno povećanog rizika od pojave TA-GVHD-a. Rizik od nastanka TA-GVHD-a zbog homozigotnog HLA-haplotipa različit je između etničkih skupina i kod primjene krvnih pripravaka od nesrodnih davatelja u bijelaca u SAD-u je u raponu od 1:17 700 do 1:39 000, u Nijemaca 1:6900 do 1:48 500, a u Japanaca 1:1160 do 7900. S primjenom krvi srodnih davatelja rizik raste u bijelaca u SAD-u do 21 put, za Nijemce 18 puta i 11 puta za Japance.[17]

Na višu prevalenciju TA-GVHD-a u Japanu vjerojatno utječe i česta primjena svježe krvi srodnih davatelja, što nije praksa u drugim zemljama. U Sjevernoj Americi se na primjer gotovo isključivo rabi krv iz zaliha, a samo je manje od 2% bolesnika liječeno krvnim pripravcima srodnih davatelja.[18] U pregledu japanskih slučajeva 62% bolesnika s TA-GVHD-om primilo je krv koja nije bila starija od 3 dana.[16] Petz je analizom TA-GVHD-a zabilježenih u SAD-u također pokazao da je 90% slučajeva TA-GVHD-a izazvala transfuzija krvi koja nije bila starija od 4 dana.[19] Istraživanja promjena leukocita u krvnom pripravku tijekom pohrane razjasnila su zašto starost krvnog pripravka utječe na rizik od nastanka TA-GVHD-a. Leukociti iz eritrocitnog pripravka nakon 2 tjedna pohrane više se ne mogu stimulirati niti reagirati u miješanoj kulturi limfocita (engl. mixed leucocyte culture, MLC) te progresivno dolazi do njihove apoptoze.[20] Daljnje istraživanje je pokazalo da leukociti već trećeg dana pohrane slabije reagiraju, a petog dana više uopće ne reagiraju u MLC-u.[21] Ovi rezultati potvrđuju pretpostavku da se primjena »svježe krvi« može smatrati dodatnim rizikom za pojavu TA-GVHD-a.

Krvni pripravci koji uzrokuju TA-GVHD

Svi stanični krvni pripravci koji sadržavaju vijabilne T-limfocite sudjelovali su u nastanku objavljenih slučajeva TA-GVHD-a.[11] Sindrom je opisan nakon transfuzije pune krvi, koncentrata eritrocita, trombocita, granulocita pa čak i svježe nezamrznute plazme. Do danas nisu objavljeni slučajevi TA-GVHD-a uzrokovani transfuzijom svježe zamrznute plazme (SZP) ili krioprecipitata. Iako nakon odmrzavanja u pripravku SZP-a preostaje malen broj vijabilnih limfocita, smatra se da do sada nije objavljen ni jedan slučaj TA-GVHD-a izazvan SZP-om jer je broj preostalih stanica nakon otapanja ispod praga potrebnog za izazivanje bolesti.[22]

Već je spomenuto da na rizik od pojave TA-GVHD-a utječe i starost krvnih pripravaka. Rizik je veći za eritrocitne krvne pripravke starosti do 7 dana. Za ostale stanične pripravke, s obzirom na njihov kratki rok valjanosti (koncentrati trombocita 5 dana i koncentrati granulocita 24 sata) rizik je prisutan tijekom cijelog vremena pohrane.[21] Transfuzije granulocita najčešće izazivaju TA-GVHD, što je razumljivo budući da se ovi pripravci moraju transfundirati svježi, sadržavaju velik broj limfocita i obično se primjenjuju u neutropeničnih i imunosuprimininiranih bolesnika.[23]

Za nastanak TA-GVHD-a rizične su i transfuzije podudarnih trombocita nesrodnog HLA-homozigotnog davatelja koje primatelj ne prepoznaje kao strane.[24]

Klinička slika

Klinička slika TA-GVHD-a slična je kliničkoj slici GVHD-a nakon transplantacije koštane srži, osim što se bolest javlja ranije, uz obaveznu aplaziju koštane srži te fulminantni tijek bolesti.[11]

TA-GVHD manifestira se kao akutni sindrom koji se obično javlja 4 do 30 dana nakon transfuzije krvi, a karakteriziran je poremećajem funkcija kože, jetre, gastrointestinalnog trakta i koštane srži. Prva klinička manifestacija obično je visoka temperatura koja se javlja 8 do 10 dana nakon transfuzije, praćena unutar 24 do 48 sati pojavom makulopapuloznog osipa koji počinje na trupu, a potom se širi na ekstremitete, zahvaćujući dlanove i tabane. U teškim slučajevima osip može progredirati u generaliziranu eritrodermiju sa stvaranjem bula i deskvamacijom.

Disfunkcija jetre može biti različita intenziteta. Najčešće se vidi slika kolestatskog hepatitisa uz povećanje vrijednosti bilirubina i aktivnosti enzima alkalne fosfataze. Gastrointestinalne komplikacije variraju u rasponu od anoreksije i mučnine do obilnih proljevastih stolica.

U GVHD-u koji nastaje nakon transplantacije koštane srži primateljeva koštana srž je nadomještena davateljevom košta-

nom srži, pa ju davateljevi limfociti ne napadaju. Za razliku od toga, u TA-GVHD-u davateljevi limfociti prepoznaju koštanu srž primatelja kao stranu, napadaju i uništavaju matične krvotvorne stanice, što uzrokuje hipoplaziju i kasnije aplaziju koštane srži. Leukopenija i pancitopenija javljaju se oko 16. dana. Tijek bolesti je veoma brz i većina bolesnika umire 3 tjedna od pojave simptoma, najčešće zbog komplikacija zatajenja funkcija koštane srži. Imunosupresivna terapija koja se uspješno rabi u liječenju GVHD-a nakon transplantacije koštane srži, nije učinkovita u liječenju TA-GVHD-a koji stoga u pravilu ima smrtni ishod. Stopa smrtnosti je viša od 90%.[25]

Klinički simptomi TA-GVHD-a u novorođenčadi slični su kao i u odraslih, iako se znakovi bolesti javljaju nešto kasnije nakon trasnfuzije krvi te bolest u njih ima nešto duži tijek. Nažalost, TA-GVHD i u djece ima jednako visoku stopu smrtnosti kao i u odraslih bolesnika.[26] Najopsežnije izvješće o TA-GVHD-u u novorođenčadi je iz Japana, a daje detaljnu analizu tijeka bolesti u novorođenčadi (20 prematurusa i 7-ero donošene djece).[27] Desetero djece je liječeno eksangvinotransfuzijom s krvnim pripravcima članova obitelji, dvoje je primilo transfuziju perioperativno, a ostali su transfundirani zbog različitih indikacija. Najčešće je prvi simptom bila temperatura viša od 38°C, a javljala se 28 dana (medijan) nakon transfuzije, za razliku od odraslih u kojih se obično javljala nakon 10 dana. Zatim se javljao osip (medijan 30 dana), a potom leukopenija (medijan 43 dana). Svih 27-ero djece umrlo je (medijan 51 dan), unatoč pokušajima liječenja. Uzrok smrti bile su bakterijske, gljivične ili virusne infekcije.

Analizom rizičnih faktora nađeno je da je 23-je od 27-ero djece primilo transfuziju svježe pune krvi starosti do 72 sata nakon donacije, a 22-je djece primilo je krvni pripravak srodnog davatelja. Samo petero novorođenčadi primilo je isključivo krv nesrodnih davatelja.

U novorođenčadi TA-GVHD češće ostaje neprepoznat nego u odraslih. Osip kože je veoma čest zbog brojnih drugih razloga, a u prematurusa se javlja u 9–12% slučajeva.[28] Eritem kože često se javlja zbog uporabe inkubatora za održavanje temperature tijela djeteta i fototerapije pa značenje crvenila ili osipa kože može biti podcijenjeno. Uz to duži period od transfuzije do pojave kliničkih simptoma odgađa ili čak isključuje sumnju na dijagnozu, pa se kliničke manifestacije TA-GVHD-a pripisuju osnovnoj bolesti ili nedonošenosti.

Dijagnostika

Dijagnoza TA-GVHD-a postavlja se na osnovi kliničke slike i patohistoloških nalaza biopsije tkiva uz dokaz presađivanja limfocita davatelja u tkivu primatelja. Nažalost, ne postoje patognomonična klinička obilježja koja razlikuju simptome TA-GVHD-a od simptoma različitih virusnih infekcija ili reakcija na lijekove.[29] Budući da bolesnici koji se liječe transfuzijom krvi obično pate od više bolesti koje mogu prikriti kliničku sliku, osobito ako liječnik ne sumnja na TA-GVHD, posebnu pozornost treba obratiti na skupine bolesnika koji imaju najveći rizik od nastanka TA-GVHD-a.

Za postavljanje dijagnoze TA-GVHD-a nužno je povezivanje kliničkih simptoma s rezultatima relevantnih laboratorijskih ispitivanja. U laboratorijskim nalazima obično se vidi leukopenija i pancitopenija, kao i abnormalni nalazi testova funkcija jetre. Obavezno je učiniti, ovisno o zahvaćenom organskom sustavu, biopsiju kože, jetre i/ili koštane srži. Karakteristične histološke promjene u koži najčešće su vakuolarna degeneracija bazalnog sloja epidermisa (stupanj I), uz infiltraciju epidermisa mononuklearnim stanicama (stupanj II), pa do stvaranja bula (stupanj III) i ulceracija kože (stupanjIV).[11] U jetri su obično zahvaćeni mali interlobularni i marginalni žučni vodovi, a nalazi se degeneracija i nekroza malih žučnih vodova i periportalni infiltrati mononuklearnih stanica povezani s hepatocelularnom i kolangiolarnom kolestazom.[30] Koštana srž može biti hipocelularna ili aplastična s infiltracijom limfocita i histocita te fibrozom. Karakteristične patohistološke promjene kože, jetre i koštane srži nisu patognomonične, već samo upućuju na TA-GVHD, a dijagnoza se potvrđuje tek identifikacijom limfocita davatelja u cirkulaciji ili tkivu primatelja. Za dokaz limfocita davatelja u primatelju rabe se tehnike koje su pouzdane u razlikovanju davateljevih od primateljevih stanica. HLA-tipiziranje, bilo serološko ili analizom DNA tehnikom lančane reakcije polimerazom (engl. polymerase chain reaction, PCR) neizostavno je u dijagnostici TA-GVHD-a.[31] Tek dokaz davateljevih stanica ili DNA u cirkulaciji bolesnika ili u staničnim infiltratima povezan s kliničkim simptomima potvrđuje dijagnozu TA-GVHD-a. Identifikacija dodatnih ili različitih HLA-antigena od antigena bolesnika potvrđuje presađivanje transfundiranih stanica. Identificirani HLA-antigeni mogu se usporediti s HLA-antigenima davatelja krvnih pripravaka. Davateljeva DNA može se izolirati iz krvi ili staničnih infiltrata. Budući da se čista primateljeva DNA ne može uvijek lako izolirati iz krvi zbog uznapredovale aplazije koštane srži, kao alternativni izvori primateljeve DNA mogu se rabiti tkiva koja nisu »kontaminirana« davateljevim stanicama kao što su fibroblasti kože, kose ili čak nokti.[32]

Prisutnost stanica davatelja u primatelju može se dokazati i drugim metodama kao što su analiza polimorfizma mikrosatelitnih lokusa DNA, analiza varijabilnog broja tandemskih ponavljanja (engl. variable number tandem repeat, VNTR) i citogenetička analiza stanica u slučaju kada su davatelj i primatelj različita spola.[11,28,31] Međutim, često se i uz primjenu ovih sofisticiranih tehnika ovaj sindrom sa sigurnošću dijagnosticira tek na autopsiji.

Samostalan nalaz davateljevih limfocita bez kliničkih simptoma nije indikativan za TA-GVHD. Miješani kimerizam, tj. prisutnost davateljevih i primateljevih hematopoetskih stanica nalazi se u bolesnika nakon transplantacije alogene koštane srži koji su klinički dobro. Jednako tako, mikrokimerizam (<2,5% davateljevih stanica) nalazi se u primatelja transplantata solidnih organa. U tih se osoba razvilo stanje tolerancije i nema znakova GVHD-a.[33]

Liječenje

Liječenje TA-GVHD-a izuzetno je rijetko uspješno iako su u liječenju iskušani mnogi imunosupresivni lijekovi. Kortikosteroidi, antitimocitni globulin i ciklosporin A koji se obično uspješno primjenjuju u liječenju GVHD-a nakon presađivanja KMS-a, pokazali su se neučinkoviti u liječenju TA-GVHD-a.[11,19,24] Objavljeni su rijetki i pojedinačni slučajevi povoljnog odgovora na neke od ovih lijekova, iz kojih je nažalost teško izvući preporuke za kliničku praksu. U literaturi se nalazi tek nekoliko izvještaja o uspješnom liječenju kombinacijom ciklosporina i anti-CD3 monoklonskih protutijela (OKT3) ili antitimocitnim globulinom i steroidima.[34,35] Nafmostat mesilat, koji je inhibitor serinske proteaze i inhibira citotoksične T-limfocite, upotrebljavan je s prolaznim poboljšanjem.[36] Ispituje se i primjena klorokina, još jednog inhibitora serinske proteaze koji inhibira citolitičke T-stanice *in vitro*.[37] Razmatra se i primjena nekih novih lijekova koji se rabe u liječenju GVHD-a kao što su daklizumab, monoklonsko protutijelo koje se specifično veže na alfa-lanac receptora za IL-2 na površini aktiviranih limfocita, koji je pokazao obećavajuće rezultate u liječenju akutnog GVHD-a nakon transplantacije koštane srži rezistentnog na standardno liječenje.[38] Čini se da rana dijagnoza i početak liječenja ne utječu na ishod, jer bolesnici kod kojih je bolest ranije

dijagnosticirana nemaju bolji krajnji ishod liječenja od onih kod kojih je dijagnoza postavljena u kasnijem stadiju bolesti.

Rizične skupine bolesnika

Rizik od pojave TA-GVHD-a za svaku pojedinu skupinu bolesnika teško je utvrditi osobito za bolesnike koji su vitalno ugroženi, s infekcijama ili višestruko transfundirani. Obično se prepoznaju samo teški slučajevi, a i oni često tek nakon smrti. Blaži slučajevi mogu proći neprepoznati ili se zamijene za virusne infekcije ili reakcije na lijekove, koje se manifestiraju sličnim simptomima. Prospektivna randomizirana istraživanja rizika od nastanka TA-GVHD-a ne postoje niti ih je moguće provesti s obzirom na poznatu visoku stopu smrtnosti. Tablica 1. prikazuje skupine bolesnika kod kojih postoji rizik od nastanka TA-GVHD-a. Bolesnici su podijeljeni u skupine s »visokim rizikom«, »minimalno povećanim rizikom« i u kojih »nije dokazan povećan rizik« od pojave TA-GVHD-a. Treba naglasiti da rizik od pojave TA-GVHD-a nije kvantitativno određen ni za jednu od ovih skupina bolesnika, već se identifikacija rizičnih skupina bolesnika zasniva na retrospektivnoj analizi objavljenih slučajeva TA-GVHD-a. U rizičnim skupinama bolesnika obavezna je prevencija pojave TA-GVHD-a primjenom ozračenih krvnih pripravaka.

TA-GVHD u imunokompromitiranih bolesnika

1. *Prirođeni sindromi imunodeficijencije.* Kod djece s prirođenim sindromom stanične imunodeficijencije postoji velik rizik od pojave TA-GVHD-a, između ostaloga i stoga što su oni često transfundirani prije nego što se postavi dijagnoza imunodeficijencije. TA-GVHD se ne nalazi samo u djece s teškim kombiniranim deficitom imunosnog sustava (engl. severe combined immunodeficiency, SCID), već i u drugim sindromima s deficitom funkcije T-stanica kao što su Wiskott-Aldrichev sindrom, DiGeorgeov sindrom i manjak purinske nukleozid fosforilaze.[4,26,39] U djece s humoralnom imunodeficijencijom nije povećan rizik od nastanka TA-GVHD-a.

Tablica 1. *Rizične skupine bolesnika i klinička stanja u kojima je izvješteno o pojavi TA-GVHD-a*
Table 1. *Patient risk groups and clinical settings in which TA-GVHD has been reported*

Visok rizik / High risk
Prirođeni sindromi stanične imunodeficijencije Congenital imunodeficiency syndromes
Imunosna nezrelost (fetus/prematurus) Immunologic immaturity (fetus/premature infant)
Intrauterina transfuzija/Intrauterine transfusion
Eksangvinotransfuzija/Exchange transfusion
Stečeni defekt T-stanica/Acquired T-cell defects
Transplantacija koštane srži: alogene i autologne Bone marrow transplantation: allogeneic/autologous
Hodgkinova bolest/Hodgkin's disease
Davatelj i primatelj imaju zajednički HLA-haplotip Haplotype sharing between donor and recipient
Transfuzija krvnog pripravka srodnog davatelja Transfusion from blood relatives
HLA-podudarni trombociti/HLA-matched platelets
Primatelji transfuzija koncentrata granulocita Granulocyte concentrate recipients
Minimalno povećan rizik/Minimally increased risk
Hematološke maligne bolesti (ne-Hodgkinov limfom, akutna i kronična leukemija)/Hematologic malignancies (non-Hodgkin's lymphoma, acute and chronic leukaemia)
Solidni tumori intenzivno liječeni kemoterapijom ili radioterapijom Solid tumours treated with intensive chemotherapy or radiotherapy
Prematurusi – transfuzije malog volumena krvi Pre-term infants – small volume transfusion
Neonatusi – transfuzije velikog volumena krvi Newborns – large volume transfusion
Nije dokazan povećan rizik/Not reported increased risk
Sindrom stečene imunodeficijencije (AIDS) Acquired immunodeficiency syndrome
Novorođenčad – transfuzije malog volumena Newborns – small volume transfusion

2. *Fetusi, prematurusi i novorođenčad.* Poznato je da novorođena djeca imaju nezreli imunosni sustav, međutim da li i koliko ta činjenica utječe na rizik od pojave TA-GVHD-a u ovoj skupini bolesnika nije potpuno razjašnjeno. Prematurusi imaju još nezreliji imunosni sustav od ostale novorođenčadi pa bi u njih rizik bio još veći. Osim toga u ovoj skupini bolesnika postoji praksa transfuzije svježe krvi i krvi članova obitelji. Većina objavljenih slučajeva TA-GVHD-a u ovoj skupini bolesnika uslijedila je nakon transfuzije krvi srodnih davatelja, a rjeđe nakon intrauterine transfuzije i eksangvinotransfuzije.[27,39,40]

Intrauterine transfuzije i eksangvinotransfuzije: Visok rizik od nastanka TA-GVHD-a postoji u djece koja su liječena intrauterinim transfuzijama, a nakon rođenja dodatno i eksagvinotransfuzijama.[40] Limfociti transfundirani tijekom intrauterine transfuzije izazivaju stanje nespecifične tolerancije iscrpljivanjem imunosnog sustava fetusa, što stvara uvjete za nastanak TA-GVHD-a u daljnjem transfuzijskom liječenju. Smatra se da su ostali slučajevi TA-GVHD-a u novorođenčadi nakon eksangvinotransfuzije posljedica relativne imunodeficijencije, koja nastaje nakon transfuzije velikog volumena svježe krvi u kojoj se nalazi velik broj vijabilnih limfocita koje nezreli imunosni sustav djeteta nije u stanju svladati. Iz istog razloga TA-GVHD nastaje i nakon transfuzije majčinih trombocita koji se primjenjuju u liječenju neonatalne aloimune trombocitopenije.[11]

Zbog prethodno iznesenih razloga i činjenice da se za intrauterinu transfuziju rabi svježa krv sve intrauterine transfuzije smatraju se visoko rizičnima i krvni pripravci moraju biti ozračeni. Intrauterine transfuzije su uvijek planirane pa zračenje ovih pripravaka neće odgoditi liječenje. S druge strane, kod eksangvinotransfuzije osnovni je cilj u što kraćem vremenu zbrinuti novorođenče. Stoga, iako bi bilo optimalno zračiti krv za sve eksangvinotransfuzije, ako bi odgađanje liječenja zbog zračenja krvnog pripravka ugrozilo novorođenče, može se primijeniti i neozračeni krvni pripravak. Obavezno je zračiti krvne pripravke za eksangvinotransfuziju djece koja su prethodno liječena intrauterinim transfuzijama jer kod njih postoji visok rizik od pojave TA-GVHD-a.

Prematurusi: Većina slučajeva TA-GVHD-a u prematurusa javila se nakon transfuzije krvi članova obitelji. Iako su prerano rođena djeca često tranfundirana, do sada je opisano samo 7 slučajeva TA-GVHD-a u prematurusa liječenih krvnim pripravcima nesrodnih davatelja pa se smatra da je rizik od nastanka TA-GVHD-a u njih nizak.[27,39,41,42]

Donošena novorođenčad: Smatra se da rizik od TA-GVHD-a u zdrave donošene novorođenčadi transfundirane krvnim pripravcima nesrodnih davatelja nije veći nego u ostalih imunokompetentnih primatelja krvi.[11] Izuzetak čine transfuzije krvi srodnih davatelja, što predstavlja rizični faktor i u ostalih grupa bolesnika bez obzira na status njihova imunosnog sustava.

3. *Bolesnici s hematološkim malignim bolestima.* Većina objavljenih slučajeva TA-GVHD-a javila se u bolesnika s hematološkim malignim bolestima koji su liječeni citotoksičnom kemoterapijom i/ili zračenjem.[43] Najveći broj slučajeva TA-GVHD-a opisan je u bolesnika s Hodgkinovom bolesti zbog oslabljene stanične imunosti koja se javlja u ovoj bolesti.[11,44] U bolesnika s drugim hematološkim malignim bolestima, kao što je akutna leukemija, koji su liječeni intenzivnom kemote-

rapijom također je opisan TA-GVHD.[45] Bolesnici s kroničnom limfocitnom leukemijom koji su liječeni fludarabinom, izloženi su većem riziku zbog produženog imunosupresivnog učinka ovog analoga purina na staničnu imunost.[48] Budući da se u bolesnika s hematološkim malignim bolestima češće javlja refrakternost na transfuzije trombocita, oni su liječeni trombocitnim pripravcima HLA-podudarnih davatelja, što dodatno u njih povećava rizik od nastanka TA-GVHD-a.[11,24]

Iako se smatralo da u bolesnika s ne-Hodgkinovim limfomom (NHL) ne postoji rizik od nastanka TA-GVHD-a, i u njih su nedavno opisani slučajevi TA-GVHD-a.[46] S obzirom na to da ti bolesnici s NHL-om nisu primali intenzivnu kemoterapiju, niti su imali neki drugi rizični faktor, otvara se pitanje može li NHL sam po sebi biti rizičan faktor za nastanak TA-GVHD-a i treba li proširiti indikacije za zračenje staničnih krvnih pripravaka i za te bolesnike.[46,47]

4. *Transplantacija koštane srži.* Mijeloablativna kemoterapija koja se primjenjuje u transplantaciji alogene i autologne koštane srži uzrokuje jaku imunosupresiju i stvara uvjete za nastanak TA-GVHD-a.[11]

Alogena koštana srž: Svi se stanični krvni pripravci za sve bolesnike liječene transplantacijom alogene koštane srži zrače još od prvog izvješća o TA-GVHD-u.[49] Zračenje krvnih pripravaka obavezno je od početka kondicioniranja kemoterapijom i/ili radioterapijom pa sve dok bolesnik prima GVHD-profilaksu, tj. obično 6 mjeseci nakon transplantacije ili dok je limfocita manje od 1×10^9/L. Za transplantirane bolesnike sa SCID-om prevencija TA-GVHD-a je obavezna još dvije godine nakon transplantacije. Kod bolesnika s kroničnim GVHD-om potrebno je zračiti krvne pripravke dok god primaju imunosupresivnu terapiju.

Autologna koštana srž: Za bolesnike liječene transplantacijom autologne koštane srži isprva nije bilo preporučeno zračenje krvnih pripravaka. Nakon objavljivanja izvješća o TA-GVHD-u i u ovih je bolesnika danas uobičajena prevencija TA-GVHD-a od početka pripreme za transplantaciju kemoterapijom i/ili radioterapijom pa do 3 mjeseca nakon transplantacije, odnosno 6 mjeseci ako je u pripremi za transplantaciju zračeno cijelo tijelo.[50] Važno je naglasiti da TA-GVHD u njih mogu uzrokovati i alogeni krvni pripravci transfundirani prije skupljanja autologni hematopoetskih matičnih stanica iz koštane srži ili iz periferne krvi. Vijabilni T-limfociti iz alogenog pripravka koji su skupljeni u autologni pripravak hematopoetskih matičnih stanica mogu preživjeti zamrzavanje i nakon reinfunzije imunosuprimiranom primatelju izazvati TA-GVHD. Stoga i krvne pripravke transfundirane u vrijeme skupljanja hematopoetskih matičnih stanica treba zračiti.

5. *Bolesnici sa solidnim tumorima.* Opisani su pojedinačni slučajevi pojave TA-GVHD-a u bolesnika sa solidnim tumorima, kao što je neuroblastom, rabdomiosarkom, karcinom mokraćnog mjehura, pluća, bubrega, jednjaka i prostate.[11,50,51] Danas liječenje bolesnika sa solidnim tumorima postaje sve intenzivnije jer se primjenjuju sve više doze citostatika koje izazivaju jaču imunosupresiju i mijeloablaciju. Zbog toga ovi bolesnici trebaju i više transfuzija krvi te rizik od nastanka TA-GVHD-a postaje sve veći.

6. *Bolesnici liječeni transplantacijom solidnih organa.* TA-GVHD se rijetko javlja u bolesnika liječenih transplantacijom solidnih organa iako je ova skupina bolesnika jako imunosuprimirana i politransfundirana. GVHD u ovoj skupini bolesnika obično nastaje zbog proliferacije limfocita iz transplantiranog organa, a ne kao posljedica transfuzije.[52] Do sada je izviješteno o pojavi TA-GVHD-a u jednom slučaju nakon transplantacije srca i jednom nakon transplantacije jetre.[53,54] Da bi se moglo razlikovati je li riječ o GVHD-u izazvanom transfuzijom ili transplantacijom solidnih organa, potrebno je odrediti potječu li limfociti od davatelja organa ili davatelja krvi.

7. Bolesnici sa stečenim sindromom imunosne deficijencije (engl. acquired immune deficiency syndrome, AIDS). AIDS se ne smatra rizičnim faktorom za nastanak TA-GVHD-a.[11] Do sada je objavljen samo jedan slučaj TA-GVHD-a u djevojčice s AIDS-om, a bolest se na liječenje povukla.[55] Nije razjašnjenjo zašto se bolest ne javlja u ovoj skupini imunosuprimiranih bolesnika. Postoji mogućnost da u njih TA-GVHD ostaje neprepoznat i da je on u stvari odgovoran za neke nespecifične znakove i simptome koji se sada pripisuju osnovnoj bolesti, nuspojavama lijekova i drugim istodobno prisutnim medicinskim problemima bolesnika s AIDS-om. S druge strane neki kvalitativni aspekti imunosnog deficita izazvanog infekcijom HIV-om mogu promijeniti sklonost bolesnika s AIDS-om za nastanak TA-GVHD-a. Naposljetku, možda se i transfundirani limfociti davatelja inficiraju HIV-om i zato više nisu sposobni izazvati GVHD.[56]

TA-GVHD u imunokompetentnih primatelja

Opisani su brojni slučajevi TA-GVHD-a u imunokompetentnih bolesnika s različitim kliničkim stanjima nakon kardiokirurških, vaskularnih, abdominalnih i traumatoloških operacija, alfa-talasemije i reumatoidnog artritisa.[16,19,57,58] Većina tih slučajeva nastala je nakon transfuzije svježe krvi jednosmjernom HLA-podudarnosti između davatelja i primatelja.[8,19] Direktna donacija krvi od bliskih rođaka povećava rizik od nastanka TA-GVHD-a zbog češće jednosmjerne HLA-podudarnosti unutar obitelji. Učestalost jednosmjerne HLA-podudarnosti između primatelja i nesrodnih davatelja ovisi o HLA-homogenosti populacije, pa je i rizik od pojave TA-GVHD-a najveći u zemljama s velikom genskom homogenosti kao što je Japan.[16]

Transfuzije trombocita HLA-podudarnih davatelja koje se rabe u liječenju aloimuniziranih bolesnika refrakternih na standardne transfuzije trombocita prati povećan rizik od pojave TA-GVHD-a jer imunokompetentni primatelj ne prepoznaje HLA-podudarne limfocite iz pripravaka trombocita kao strane i ne može ih odbaciti.[24]

Prevencija

Budući da je liječenje TA-GVHD-a u pravilu neučinkovito, od osobite je važnosti prevencija bolesti. Prevencija se temelji na metodama inaktivacije limfocita u krvnim pripravcima.

Smanjenje broja leukocita

Iako bi se smanjenje broja vijabilnih leukocita u krvnim pripravcima teoretski moglo iskoristiti za prevenciju pojave TA-GVHD-a, ono se u praksi ne može samostalno primjenjivati u rizičnim skupinama bolesnika. Budući da nije točno definiran minimalni broj T-limfocita potrebnih za izazivanje GVHD-a, ne može se propisati ni dopušten broj preostalih vijabilnih limfocita u krvnom pripravku. Metode koje su do sada dostupne za fizičko uklanjanje T-limfocita pranjem ili filtracijom krvnih pripravaka nisu učinkovite u profilaksi, što potvrđuje pojava TA-GVHD-a i u imunokompetentnih i u imunokompromitiranih primatelja nakon transfuzije krvnih pripravaka sa smanjenim brojem leukocita.[59,60]

Zračenje krvnih pripravaka gama-zrakama

Zaštitni učinak zračenja krvnih pripravaka prvi put je opisan 1959. godine u miševa, a dvije godine kasnije i u ljudi.[11] Zračenje krvnih pripravaka gama-zrakama inhibira proliferaciju i diobenu sposobnost T-limfocita, pa je stoga za sada i jedina učinkovita metoda prevencije TA-GVHD-a. Za preven-

ciju je odabrana doza zračenja koja će inhibirati proliferaciju limfocita, a istodobno neće imati neželjen učinak na funkciju eritrocita, trombocita ni granulocita. Istraživanje optimalne doze zračenja pokazala su da doze zračenja od 25 do 30 Gy potpuno inhibiraju proliferaciju T-stanica.[61]

The British Council for Standards in Haematology (BCSH) kao i preporuke Vijeća Europe za prevenciju TA-GVHD-a preporučuju minimalnu dozu od 25 Gy, a ni jedan dio pripravka ne smije primiti više od 50 Gy.[62,63] American Association of Blood Banks (AABB) preporučuje dozu od minimalno 25 Gy na središte krvnog pripravka, uz uvjet da ni jedno područje ne primi manje od 15 Gy ni više od 50 Gy.[64] U japanskim preporukama navodi se doza od 15 do 50 Gy.[65] Svaka od ovih doza, ako se pravilno primijeni, treba biti dostupna za prevenciju TA-GVHD-a.

Učinak zračenja na krvne pripravke

Radi osiguranja učinkovitosti i sigurnosti krvnog pripravka ispitivan je učinak doza zračenja optimalnih za prevenciju TA-GVHD-a na različite krvne sastojke. Studije su pokazale da je nakon doza od 25 do 30 Gy oporavak i preživljavanje trombocita unutar zahtjeva kvalitete.[66] Kemotaktična funkcija granulocita smanjuje se kod doza zračenja viših od 100 Gy, a fagocitna i baktericidna funkcija su smanjene tek kod doza viših od 400 Gy.[67] Budući da su istraživanja pokazala da doze zračenja od 25 do 50 Gy ne smanjuju vijabilnost trombocita ni granulocita, kao ni kliničku učinkovitost ozračenih trombocita i granulocitnih pripravaka, u svim preporukama se navodi da se koncentrati trombocita i granulocita mogu ozračiti tijekom cijelog vremena pohrane te da zračenje ne skraćuje rok njihove valjanosti.[62–65]

Tijekom zračenja eritrocitnih pripravaka dolazi do oštećenja membrane eritrocita i ključnih enzimskih sustava, što tijekom pohrane smanjuje njihovu vijabilnost. Studije koje su ispitivale učinak gama-zračenja na kvalitetu eritrocitnih krvnih pripravaka pokazuju pojačan izlazak iona kalija i unos iona natrija u eritrocite, smanjuje vrijednost ATP-a, kao i povećanje vrijednosti slobodnog hemoglobina i laktat dehidrogenaze (LDH) u supernatantu ozračenog krvnog pripravka.[68] Povećan izlaz iona kalija uz istodoban ulaz iona natrija u eritrocit uzrokuje značajan poremećaj metabolizma energije u eritrocitu, što može promijeniti stabilnost membrane, smanjiti njezinu elastičnost i uzrokovati hemolizu eritrocita. Smatra se da su opisane promjene odgovorne za slabiji oporavak ozračenih eritrocita *in vivo* nakon transfuzije.[11,68]

Rok valjanosti ozračenih eritrocitnih krvnih pripravaka skraćuje se na 28 dana od zračenja ili do roka valjanosti navedenog na originalnoj dozi ako on nastupi ranije.[62–65] Iako se u ozračenoj dozi eritrocitnog pripravka nakon pohrane od više dana razina kalija u supernatantu podiže za 1–2 mEq/dozi, polagana transfuzija takvog pripravka nije problem u odraslih osoba. Ove promjene treba uzeti u obzir kod brze transfuzije velikog volumena ozračene krvi bolesnicima osjetljivim na hiperkalemiju, kao što su prematurusi i bolesnici s teškim oštećenjem bubrežne funkcije.[39] Eritrocitni pripravci za intrauterine transfuzije, eksangvinotransfuzije, novorođenčad i djecu trebaju biti ozračeni neposredno prije primjene, a kada to nije moguće, supernatant treba ukloniti nakon centrifugiranja ili pranjem eritrocita.[64]

Kontrola kvalitete opreme za zračenje krvnih pripravaka nužna je za osiguranje primjene točne doze zračenja. Iako je zračenje trenutno najpouzdanija metoda prevencije TA-GVHD-a, u literaturi su objavljeni slučajevi TA-GVHD-a nakon primjene ozračenih krvnih pripravaka. TA-GVHD opisan je u tri bolesnika transfundirana ozračenom krvi, u dvoje s dozom od 20 Gy, a u jednoga s 15 Gy.[69] Nije razjašnjeno jesu li ti slučajevi posljedica greške u procesu zračenja ili nedovoljne doze primijenjenog zračenja.

Organizacija programa zračenja krvnih pripravaka

Uvođenje programa zračenja krvnih pripravaka radi prevencije TA-GVHD-a zahtijeva donošenje specifičnih odluka glede organizacije postupaka zračenja krvnih pripravaka i njihove kliničke primjene. Potrebno je riješiti logistička pitanja: izdvojenu pohranu ozračenih pripravaka, smanjenje roka valjanosti ozračenih eritrocita, zračenje krvnih pripravaka u hitnim slučajevima, kao i zračenje u manjim bolničkim ustanovama.

Aparati za zračenje krvnih pripravaka sadržavaju izvor gama-zračenja dugog poluživota, obično cezij 137 ili kobalt 60. Doza zračenja i distribucija doze treba biti provjerena nakon instalacije, jedanput na godinu te nakon promjene izvora.[62] Laboratoriji koji zrače krvne pripravke u suradnji s medicinskim fizičarima trebaju definirati postupak zračenja i planirati redovitu kontrolu opreme. Ako se zračenje provodi linearnim akceleratorom ili kobaltnom bombom, fizičari trebaju izraditi planove zračenja.

FDA je 1993. godine postavio specifične zahtjeve za zračenje krvnih pripravaka u SAD-u.[64] Sve ustanove koje zrače krvne pripravke moraju biti registrirane i licencirane prema zahtjevima dobre prireñivačke prakse, čak kada se ozračeni pripravci primjenjuju samo unutar te ustanove. Nužno je dokumentiranje svih ključnih koraka u procesu zračenja, a ozračeni pripravak mora biti jasno označen naljepnicom koja sadržava datum zračenja i eventualnu promjenu roka valjanosti.

Indikacije za zračenje

Indikacije za zračenje se proširuju kako raste broj izvješća o TA-GVHD-u. Neke su zemlje u preporukama detaljno definirale kliničke indikacije za primjenu ozračenih krvnih pripravaka. Indikacije za zračenje u američkim, britanskim i europskim preporukama su slične. Zračenje staničnih krvnih pripravaka nedvojbeno je indicirano u bolesnika s visokim rizikom od nastanka TA-GVHD-a, kao i za sve intrauterine transfuzije, krvne pripravke srodnih davatelja i davatelja HLA-podudarnih s primateljem. Ni u jednoj od tih zemalja zračenje krvnih pripravaka nije obavezno za kardiokirurške bolesnike niti za prematuruse.

Japanske preporuke za zračenje krvnih pripravaka koje su objavljene 2000. godine odražavaju rizične faktore koji su specifično prisutni u njihovoj populaciji.[65] Njihove indikacije za zračenje znatno su šire te preporučuju zračenje krvnih pripravaka za kardiokirurške operacije, kirurške zahvate zbog malignih bolesti, za masivnu transfuziju, kao i za primatelje starije od 65 godina. Ne preporučuju transfuziju svježe krvi starosti do 3 dana, a ako je ipak klinički indicirana, onda se takav pripravak mora ozračiti.

Donošenje nacionalnih preporuka za profilaksu TA-GVHD-a zahtjevan je posao, a najbolje ga je provesti interdisciplinarno. Transfuziolozi trebaju pribaviti većinu potrebnih informacija o slučajevima TA-GVHD-a, tehnikama zračenja, odabiru i kvaliteti krvnih pripravaka, a kliničari uključeni u primjenu krvnih pripravaka trebaju dati detaljne podatke o protokolima liječenja i kirurškim zahvatima prema skupinama bolesnika. Na taj će način nastati preporuke i standardi koji će odgovarati okolnostima u pojedinoj zemlji te će biti garancija primjene donesenih preporuka.

Učinkovitost zračenja u prevenciji TA-GVHD-a

Učinkovitost uvođenja mjera za prevenciju TA-GVHD-a najbolje se vidi na podacima iz Japana. U razdoblju od 1981.

i 1986. u 340 bolnica učinjeno je više od 60 000 kardiokirurških procedura, a u 96 (0,15%) bolesnika javio se TA-GVHD.[70] Broj zabilježenih slučajeva nastavlja rasti do 1990, vjerojatno zbog povećane pozornosti, prepoznavanja kliničke slike i napretka u dijagnostici. Početkom devedesetih godina broj slučajeva TA-GVHD-a se polagano smanjuje, što se pripisuje uvođenju preventivnih mjera: zračenje krvnih pripravaka, smanjenje uporabe svježe krvi i krvi srodnih davatelja.[71] S uvođenjem strožih preporuka u Japanu je došlo do daljnjeg smanjenja broja TA-GVHD-a pa je od 1993. do 1997. broj prijavljenih slučajeva na godinu bio od 9 do 14. U 1998. godini prijavljena su dva slučaja, u 1999. četiri slučaja te ni jedan u 2000. i 2001. godini. U istom razdoblju primijenjeno je približno 18 milijuna staničnih krvnih pripravaka, a više od 95% ih je prethodno ozračeno.[28] Ovi rezultati nedvojbeno pokazuju da se zračenje krvnih pripravaka pojava TA-GVHD-a može uspješno spriječiti.

Inaktivacija patogena fotokemijskom obradom krvnih pripravaka

Istraživanja na eksperimentalnim životinjama pokazala su da fotokemijska obrada krvnih pripravaka koja se primjenjuje za inaktivaciju bakterija i virusa u staničnim krvnim pripravcima sprečava i pojavu TA-GVHD-a. Za inaktivaciju mikroorganizama rabi se psoralen S59 i ultraljubičasto A-svjetlo ili fotoaktivne fenotiazinske boje. Ovom se metodom inaktiviraju virusi i bakterije, ali i T-limfociti koji nakon fotokemijske inaktivacije više nisu sposobni proliferirati i izazvati TA-GVHD. Ako se ovi rezultati potvrde u kliničkim istraživanjima, fotokemijska obrada mogla bi se iskoristiti osim za sprečavanje infekcija uzročnicima krvlju prenosivih bolesti i za imunološke komplikacije transfuzijskog liječenja.[62] U tijeku je prva faza kliničkog istraživanja prevencije TA-GVHD-a primjenom derivata psoralena S-59, koji se primjenjuje za inaktivaciju mikroorganizama u koncentratima trombocita.[72]

Zaključak

TA-GVHD rijetka je komplikacija transfuzije krvnih pripravaka, koja zbog neuspješnog liječenja gotovo uvijek ima letalan ishod. Zračenje gama-zrakama za sada je jedina učinkovita metoda prevencije i nedvojbeno je indicirano u bolesnika s visokim rizikom od nastanka TA-GVHD-a. Zračenje svih staničnih krvnih pripravaka za sve bolesnike indicirano je samo u zemljama s genski homogenom populacijom kao što je Japan gdje postoji veća mogućnost pojave jednosmjerne HLA-podudarnosti.

Osobito je važno da kliničari imaju dovoljno znanja o TA-GVHD-u, rizičnim skupinama bolesnika, dijagnostici te mogućnostima prevencije primjenom ozračenih staničnih krvnih pripravaka. Transfuzijska služba mora razviti odgovarajući program prevencije u skladu s preporukama i faktorima specifičnim za određenu populaciju. Prevencija može biti učinkovita samo kad su identificirane rizične skupine bolesnika i za njih se primjenjuju preporučeni standardno ozračeni krvni pripravci.

LITERATURA

1. *Billingham RE.* The biology of graft-vs-gost reactions. Harvey Lect 1966; 67:62:21–78.
2. *Mathe G, Bernard J, Schwarzenberg L.* New trials with homologous bone marrow grafts after total irradiation in children with acute leukemia in remission. The problem of the secondary syndrome in man. Revues Hematologique (Paris) 1960;15:115–61.
3. *Shimoda T.* On postoperative erythroderma. Geka 1955;17:487–92.
4. *Hathaway WE, Brangle RW, Nelson TL, Roeckel IE.* Aplastic anemia and alymphocytosis in an infant with hypogammaglobulinemia: Graft-vs-host reaction? J Pediatr 1966;68:713–22.
5. *Aoki Y, Nakamura H, Sakakibara Y.* Probable graft-versus-host reaction following massive blood transfusion in an aged patient with postoperative aortic aneurysm: a case report. Nippon Naika Gakkai Zasshi 1984;73: 1209–16.
6. *Ito K, Fujita M, Norioka M i sur.* Postoperative erythroderma with change of HLA phenotypes from heterozygotes to homozygotes: report of two cases. Eur J Haematol 1991;46:217–22.
7. *Golumy E, Schipper R, Pool J i sur.* Mismatches of minor histocompatibility antigens between HLA-identical donors and recipients and the development of graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. N Engl J Med 1996;334:281–5.
8. *Shivdasani RA, Hluska FG, Dock NL i sur.* Graft-vs-host disease associated with transfusion of blood from unrelated HLA-homozygous donors. N Engl Med 1993;328:766–70.
9. *Shivdasani RA, Anderson KC.* HLA homozygosity and shared HLA haplotypes in the development of transfusion-associated graft-vs-host disease. Leuk Lymphoma 1994;15:227–34.
10. *Lee TH, Donegan E, Slichter S, Busch MP.* Transient increase in circulating donor leukocytes after allogenic transfusions in immunocompetent recipients compatible with donor cell proliferation. Blood 1995;85: 1207–14.
11. *Webb IJ, Kenneth CA.* Transfusion-associated graft-vs-Host Disease. In: Popovsky MA, ed. Transfusion reactions, Bethesda, MD: AABB Press, 2001:171–86.
12. *Ferrara JLM, Antin JH.* The pathophysiology of graft-versus-host disease. In: Thomas ED, Blume KG, Forman SJ, ed: Hematopoietic cell transplantation. Oxford: Blackwell Science, 1999:305–15.
13. *Ferrara JL, Krenger W.* Graft-vs-host disease: the influence of type 1 and type 2 T cell cytokines. Transfus Med Rev 1998;12:1–17.
14. *Antin JH, Ferrera JL.* Cytokine dysregulation and acute graft-vs-host disease. Blood 1992;80:2964–8.
15. *Nishimura M, Uchida S, Mitsunaga S i sur.* Characterisation of T-cell clones derived from peripheral blood lymphocytes of a patient with transfusion-associated graft-versus-host disease: Fas-mediated killing by CD4+ and CD8+ cytotoxic T-cell clones and tumor necrosis factor beta production by CD4+ T-cell clones. Blood 1997;89:1440–5.
16. *Ohto H, Anderson KC.* Survey of transfusion-associated graft-versus-host disease in immunocompetent recipients. Transfus Med Rev 1996;10: 31–4.
17. *Wagner FF, Flegel WA.* Transfusion-associated graft-versus-host disease: risk due to homozygous HLA haplotypes. Transfusion 1995;35:284–91.
18. *Goodnough LT, Johnston MF, Ramsey G i sur.* Guidelines for transfusion support in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg 1990;50:675–83.
19. *Petz LD, Calhoun L, Yam P i sur.* Transfusion-associated graft-vs-host disease in immunocompetent patients: Report of a fatal case associated with transfusion of blood from a second-degree relative, and a survey of predisposing factors. Transfusion 1993;33:742–50.
20. *Mincheff M.* Changes in donor leukocytes during blood storage. Implications on posttransfusion immunomodulation and transfusion-associated GVHD. Vox Sang 1998;74:189–200.
21. *Chang H, Voralia M, Bali M, Sher GD, Branch DR.* Irreversible loss of donor blood leucocyte activation may explain a paucity of transfusion-associated graft-versus-host disease from stored blood. Br J Haematol 2000;111:146–56.
22. *Weiding JU, Vehmeyer D, Dittman J i sur.* Contamination of fresh-frozen plasma with viable white cells and proliferable stem cells. Transfusion 1994;34:185–6.
23. *Perkins HA.* Granulocyte concentrates: should they be routinely irradiated? Prog Clin Biol Res 1981;65:49–57.
24. *Benson K, Marks AR, Marshall MJ, Goldstein JD.* Fatal graft-vs-host disease associated with transfusions of HLA-matched, HLA-homozygous platelets form unrelated donors. Transfusion 1994;34:432–7.
25. *Mori S, Matsushita H, Ozaki K i sur.* Spontaneous resolution of transfusion-associated graft-vs-host disease. Transfusion 1995;35:431–5.
26. *Sanders MR, Graeber JE.* Posttransfusion graft-versus-host disease in infancy. J Pediatr 1990;117:159–63.
27. *Ohto H, Anderson KC.* Posttransfusion graft-vs-disease in Japanese newborns. Transfusion 1996;36:117–23.
28. *Schroeder ML.* Transfusion-associated graft-versus-host disease. Br J Haematol 2002;117:275–87.
29. *Shivdasani RA, Anderson KC.* Transfusion associated graft-vs-host disease: Scratching the surface. Transfusion 1993;33:696–7.
30. *Sale GE, Shulman HM, Hackman RC.* Pathology of hematopoietic cell transplantation. In: Thomas ED, Blume KG, Forman SJ, ed: Hematopoietic cell transplantation. Oxford: Blackwell Science, 1999:248–63.
31. *Hayakawa S, Chishima F, Sakata H i sur.* A rapid molecular diagnosis of posttransfusion graft-vs-host disease. Transfusion 1993;33:413–7.
32. *Uchida S, Wang L, Yahagi Y, Tokunaga K, Tadokoro K, Juji T.* Utility of fingernail DN for evaluation of chimerism after bone marrow transplantation and for diagnostic testing for transfusion-associated graft-versus-host disease. Blood 1996;87:4015–6.
33. *Strob R, Yu C, McSweeney P.* Mixed chimerism after transplantation of allogenic hematopoietic cells. In: Thomas ED, Blume KG, Forman SJ, ed: Hematopoietic cell transplantation. Oxford: Blackwell Science, 1999: 287–98.

34. *Yasukawa M, Shinozaki F, Hato T i sur.* Successful treatment of transfusion-associated graft-versus-host disease. Br J Haemathol 1994;86:831–6.
35. *Prince M, Szer J, van der Weyden MB, Pedersen JS, Holdsworth RF, Whyte G.* Transfusion associated graft-versus-host disease after cardiac surgery: response to antithymocyte-globulin and corticosteroid therapy. Aust N Z J Med 1991;21:43–6.
36. *Ryo R, Saigo K, Hashimoto M i sur.* Treatment of post-transfusion graft-versus-host disease with nafmostat mesilate, a serine protease inhibitor. Vox Sang 1999;76:241–6.
37. *Nishimura M, Hidaka N, Akaza T, Tadokoro K, Juji T.* Immunosuppressive efects of chloroquine: potential effectivness for treatment of post-transfusion graft-versus-host disease. Transfus Med 1998;8:209–14.
38. *Przepiorka D, Kernan NA, Ippoliti i sur.* Daclizumab, a humanized anti-interleukin-2 receptor alpha chain antibody, for treatment of acute graft-versus-host disease. Blood 2000;95:83–9.
39. *Strauss RG.* Data-driven blood banking practices for neonatal RBC transfusions. Transfusion 2000;40:1528–40.
40. *Neiman JL, Punnett HH, Lischner HW.* Possible graft-versus-host reaction after intrauterine transfusion for Rh erythroblastosis fetalis. N Engl J Med 1969;281:697–701.
41. *Wise BV, Lawrence NL.* A risk of blood transfusion for premature infants. MNC AM J Matren Child Nurs 1990;15:86–9.
42. *Berger RS, Dixon SL.* Fulminant transfusion-associated graft-vs-host disease in a premature infant. J Am Acad Dermatol 1989;20:945–50.
43. *Kessinger A, Armitage JO, Klassen LW, Landmark JD, Hayes JM, Larsen AE.* Graft versus host disease following transfusion of normal blood products to patients with malignancies. J Surg Oncol 1987;36:206–9.
44. *Decoste SD, Boudreaux C, Dover JS.* Transfusion-associated graft-vs-host disease in patients with malignancies. Report of two cases and review of the literature. Arch dermatol 1990;126:1324–9.
45. *Nikoskelainen J, Soderstrom KO, Rajamaki A i sur.* Graft-versus-host reaction in 3 adult leukaemia patients after transfusion of blood cell products. Scand J Haematol 1983;31:403–9.
46. *Gelly KJ, Kerr R, Rawlinson S, Norris A, Bowen DT.* Transfusion-associated graft vs. host disease in a patient with high grade B-cell lymphoma. Should cellular products for patients with non-Hodgkin's lymphoma be irraddiated? Br J Haematol 2000;100:228–9.
47. *Munro LR, Culligan DJ, Grant A, Johnston PW, Watson HG.* Transfusion-associated graft-versus-host disease in a patients with Waldenstrom's macroglobulinaemia. Vox Sang 2002;83:279–81.
48. *Williamson LM, Wimperis JZ, Wood ME, Woodcock B.* Fludarabine treatment and transfusion-associated graft-vs-host disease. Lancet 1996;348: 472–3.
49. *Thomas ED, Herman EC, Greenough WB.* Irradiation and marrow infusion in leukemia. Arch Intern Med 1961;107:829–45.
50. *Postmus PE, Mulder NH, Elema JD.* Graft vs host disease after transfusion of non-irradiated blood cells in patients having received autologous bone marrow: A report of 4 cases following ablative chemotherapy for solid tumors. Eur J Cancer Clin Oncol 1988;24:889–94.
51. *Kennedy J, Ricketts R.* Fatal graft vs host disease in a child with neuroblastoma following a blood transfusion. J Pediatr Surg 1986;21:1108–9.
52. *Triuzli DJ, Nalesnik MA.* Microchimerism, GVHD and tolerance in solid organ transplantation. Transfusion 2001;41:419–26.
53. *Sola MA, Espana A, Redondo P i sur.* Transfusion-associated acute graft-versus-host disease in a heart transplant recipient. Br J Dermatol 1995; 132:626–30.
54. *Wisecarver JL, Cattral MS, Langnas AN.* Transfusion induced graft versus host disease after liver transplantation. Documentation using polymerase chain reaction with HLA-DR sequence-specific primers. Transplantation 1994;58:269–71.
55. *Klein C, Fraitag S, Foulon E, Raffoux C, Bodemer C, Blanche S.* Moderate and transient transfusion-associated cutaneous graft-versus-host disease in a child infected by human immunodeficiency virus. Am J Med 1996; 101:445–6.
56. *Habesh A, Dalgeish AG, Hounsell EF.* Absence of GVHD in AIDS. J Acquir Immune Defic Syndr 1993;6:1224–7.
57. *Otsuka S, Kunieda K, Kitamura F i sur.* The critical role of blood from HLA-homozygous donors in fatal transfusion-associated graft-vs-host disease in immunocompetent patients. Transfusion 1991;31:260–4.
58. *Takushi K, Shibata Y.* Posttransfusion graft-vs-host disease in immunocompetent patients after cardiac surgery. N Engl J Med 1989;321:56.
59. *Akahoshi M, Takanashi M, Masuda M i sur.* A case of transfusion-associated graft-vs-host disease not prevented by white cell-reduction filters. Transfusion 1992;32:169–72.
60. *Hayashi H, Nishiuchi T, Tamara H, Takeda K.* Transfusion-associated graft-versus-host disease caused by leukocyte-filtered stored blood. Anesthesiology 1993;79:1419–21.
61. *Pelszynski MM, Morof G, Luban ML, Taylor BJ, Quinones RR.* Effect of gamma irradiation of red blood cell units on T-cell inactivation is assessed by limiting dilution analysis: implications for preventing transfusion-associated graft-versus-host disease. Blood 1994;83:1683–9.
62. BCSH. Blood Transfusion Task Force. Guidelines on gamma irradiation of blood components for the prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease. Transfus Med 1996;6:261–71.
63. Council of Europe Publishing. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components, 8th ed. 2002:70–1.
64. *Gorlin JB, ed.* Standards for Blood Banks and Transfusion Services. 20th ed. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks, 1999:30.
65. *Asai T, Inaba S, Ohto H i sur.* Guidelines for irradiation of blood and blood components to prevent post-transfusion graft-vs-host disease in Japan. Transf Med 2000;10:312–20.
66. *Duguid JKM, Car R, Jenkins JA.* Clinical evaluation of the effects of storage time and irradiation on transfused platelets. Vox Sang 1991;60: 151–4.
67. *Valerius NJ, Johansen KS, Nielsen OS.* Effect of vitro X-irradiation on lymphocyte and granulocyte function. Scand J Hematol 1981;27:9–18.
68. *Leitner GC, Neuhauser M, Weigel G i sur.* Altered intracellular purine nucleotides in gamma-irradiated red blood cell concentrates. Vox Sang 2001;81:113–8.
69. *Sproul AM, Chalmers EA, Mills KI, Burnerr AK, Simpson E.* Third party mediated graft rejection despite irradiation of blood products. Br J Haematol 1992;80:251–2.
70. *Juji T, Takahashi K, Shibata Y, Ide H, Sakakibara T, Ino T.* Post-transfusion graft-versus-host disease in immunocompetent patients after cardiac surgery in Japan. N Engl J Med 1989;321:56.
71. *Hato T, Yasukawa M, Takeuchi N.* Decrease in transfusion associated graft-versus-host disease. Transfusion 1994;34:457.
72. *van Rhenen D, Gulliksson H, Cazenave JP i sur.* Transfusion of pooled buffy coat platelet components prepared with photochemical pathogen inactivation treatment: the euroSPRITE trial. Blood 2003;101:2426–33.

Pismo uredniku
Letter to the Editor

ULOGA FINASTERIDA KOD KARCINOMA PROSTATE

THE ROLE OF FINASTERIDE IN PROSTATE CANCER

Poštovana gospođo urednice!

Androgeni su uključeni u razvoj karcinoma prostate. Steroid 5-alfa-reduktaza tip 2 (SRD5A2) katalizira pretvorbu testosterona u potentniji androgen, dihidrotestosteron (DHT) unutar tkiva prostate. *Finasterid,* kao inhibitor SRD5A2, inhibira konverziju testosterona u DHT i na taj način potencijalno smanjuje rizik od razvoja karcinoma prostate. Kod karcinoma prostate smanjena je enzimska aktivnost SRD5A2 zbog značajno smanjene ekspresije gena SRD5A2,[1] što ima za posljedicu mogućnost terapije *finasteridom* u slučaju razvoja karcinoma prostate.[2,3]

Kontrolirana randomizirana studija (Prostate Cancer Prevention Trial, PCPT)[4] uključila je 18 882 muškarca starija od 55 godina s normalnim digitorektalnim nalazom i vrijednošću PSA ispod 3.0 ng/ml na tretmanu *finasteridom* (5 mg na dan) ili placebom tijekom sedam godina. Biopsija prostate preporučena je u slučaju da je jedanput na godinu uzeti PSA prilagođen za *finasterid*) prekoračio 4.0 ng/ml ili u slučaju abnormalnog digitorektalnog nalaza. Procijenjeno je da bi se u 60% sudionika tijekom studije razvio karcinom prostate, što bi zahtijevalo biopsiju prostate na kraju studije. Primarni cilj studije bila je prevencija karcinoma prostate tijekom 7-godišnjeg trajanja studije. Karcinom prostate je verificiran u 18,4% (803/4368) muškaraca u grupi *finasterida* i u 24,4% (1147/4692) muškarca u placebnoj grupi, što predstavlja 24,8%-tno smanjenje prevalencije u 7-godišnjem periodu (95%-tni interval pouzdanosti, 18,6–30,6%; p<0,001). Karcinom prostate Gleasonova skora 7, 8, 9 ili 10 bio je češći u grupi *finasterida* [(37,0%) 280/757 karcinoma, ili 6,4% od 4368 muškaraca uključenih u konačnu analizu] nego u placebnoj grupi [(22,2% 237/1068 karcinoma, p<0,001 za usporedbu između grupa; ili 5,1% od 4692 muškarca uključena u konačnu analizu, p=0,005 za usporedbu između grupa].

Nuspojava seksualne disfunkcije bila je češća u muškaraca tretiranih *finasteridom,* dok su urinarne smetnje bile češće u muškaraca koji su dobivali placebo. *Finasterid* prevenira ili odgađa pojavu karcinoma prostate, ali taj mogući pozitivan učinak, kao i smanjenje rizika od urinarnih smetnji, treba odvagnuti s obzirom na nuspojavu seksualne disfunkcije i povećanja rizika od karcinoma prostate visokog stupnja (»grade«) s Gleasonovim skorom ≥7.[4]

Oh i sur.[5] dobili su u bolesnika s uznapredovalim karcinomom prostate ili u bolesnika s porastom PSA nakon lokalnog tretmana karcinoma prostate pad PSA u prosjeku od 89% na kombiniranu terapiju *finasteridom* (5 mg na dan) i *flutamidom* (250 mg tri puta na dan).

Thomas i sur.[6] predlažu zbog povećane prisutnosti 5-alfa-reduktaze tipa 1 u karcinomu prostate da je vrijedno ispitivanja davanje *dutasterida,* kao dvostrukog inhibitora 5-alfa-reduktaze tipa 1 i 2, u prevenciji i liječenju ranog stadija karcinoma prostate.

U više studija bilo je predlagano da je polimorfizam (Ser217Leu i Ala541Thr) gena ELAC2/HPC2 povezan s karcinomom prostate i povišenom vrijednošću PSA, ali je tu mogućnost odbacila metaanaliza na 825 bolesnika i 732 osobe koje su bile kontrole u toj velikoj studiji.[7]

Dr. sc. Silvio Altarac
Urološki odjel Opće bolnice Zabok

LITERATURA

1. *Luo J, Dunn TA, Ewing CM, Walsh PC, Isaacs WB.* Decreased gene expression of steroid 5 alpha-reductase 2 in human prostate cancer: implications for finasteride therapy of prostate carcinoma. Prostate 2003;57:134–9.
2. *Thompson CA.* Finasteride may prevent prostate cancer. Am J Health Syst Pharm 2003;60:1511.
3. *Beer TM.* Preventing prostate cancer. Finasteride shrinks enlarged prostates and may prevent some cases of prostate cancer. But it's no panacea. Health New 2003;9:1–2.
4. *Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM i sur.* The influence of finasteride on the development of prostate cancer. N Engl J Med 2003;349:215–24.
5. *Oh WK, Manola J, Bittmann L i sur.* Finasteride and flutamide therapy in patients with advanced prostate cancer: response to subsequent castration and long term follow-up. Urology 2003;62:99–104.
6. *Thomas LN, Douglas RC, Vessey JP i sur.* 5 alpha-reductase type 1 immunostaining is enhanced in some prostate cancers compared with benign prostatic hyperplasia epithelium. J Urol 2003;170:2019–25.
7. *Severi G, Giles GG, Southey MC i sur.* ELAC2/HPC2 polymorphism, prostate-specific antigen level and prostate cancer. J Natl Cancer Inst 2003;95: 818–24.

In memoriam
Obituaries

Akademik Anton Švajger
(6. 6. 1935. – 16. 12. 2003.)



Dana 16. prosinca 2003. godine iznenada se ugasio život dr. Antona Švajgera, akademika i redovitog profesora Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, koji je svoj čitav radni vijek od četrdeset godina proveo u Zavodu za histologiju i embriologiju.

Rodio se 6. lipnja 1935. godine u Daruvaru, gdje je polazio osnovnu školu od 1942. do 1949. godine. Realnu gimnaziju završio je u Virovitici 1954. godine. Iste godine upisao se na Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu gdje je diplomirao 1960. godine. Potom se kao liječnik stažist zaposlio u Zavodu za histologiju i embriologiju Medicinskog fakulteta u Zagrebu, gdje je s prekidom od jedne godine zbog služenja vojnog roka radio puni radni vijek do odlaska u mirovinu 2000. godine. Godine 1965. položio je doktorski ispit obranivši disertaciju pod naslovom: »Novi pogled na problem apokrine sekrecije« te je promoviran na akademski stupanj doktora medicinskih znanosti. Iste godine izabran je za vanjskog suradnika Instituta za biologiju Sveučilišta u Zagrebu. Postao je suispitivač iz predmeta Histologija i embriologija za studente Medicinskog i Stomatološkog fakulteta u Zagrebu. Kao stipendist boravio je 1968. godine na šestomjesečnom znanstvenom usavršavanju iz embriologije u Hubrechtovu laboratoriju, u okviru Kraljevske nizozemske akademije znanosti, Nizozemskog instituta za razvojnu biologiju u Utrechtu.

Nakon obrane habilitacijske radnje pod naslovom »Uzajamni odnosi horioalantois membrane i transplantiranog zametka« i održanog nastupnog predavanja promaknut je 1969. godine u znanstvenonastavno zvanje docenta. Godine 1975. izabran je za izvanrednog profesora, a 1980. godine za redovitog profesora u Zavodu za histologiju i embriologiju.

Slijedila su pozvana znanstvena predavanja i studijski boravci s predavanjima u Anatomskom institutu Sveučilišta u Padovi 1980. godine, Discussion Meeting on Growth and the Development of Pattern, Sussex, Engleska 1981. godine na Prvom europskom kongresu biologa u Parizu 1982. godine. Godine 1983. slijedi studijsko putovanje u Sjedinjene Američke Države u okviru međunarodnoga znanstvenog projekta, gdje je održao kolokvije i predavanja u 10 znanstvenih laboratorija *(The Wistar Institute of Anatomy and Biology, Philadelphia, Hahneman Medical College, Department of Pathology, Philadelphia, The Institute for Cancer Research, Philadelphia, Harvard Medical School, Institute of Anatomy, Boston, Roche Institute of Molecular Biology, Nutley, New Jersey, The University of Connecticut Health Center, Division of Oral Biology, Farmington, University of Colorado, Department of Pathology, Denver, California, Institute of Technology, Pasadena, University of Southern California, Andrus Gerontology Center, Los Angeles, University of San Francisco, Department of Anatomy, San Franciso)*. Sljedeće godine boravi u dvotjednom studijskom posjetu na Sveučilištu u Tübingenu u Max-Planck Institutu za biologiju.

Od 1979. do 1994. godine obnašao je dužnosti predstojnika Zavoda i pročelnika Katedre za histologiju i embriologiju. Za člana suradnika Jugoslavenske akademije znanosti i umjetnosti izabran je 1980. godine (Razred za prirodne znanosti). Redovitim članom Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti postaje 2000. godine. Za istaknutu znanstvenu djelatnost primio je Republičku nagradu »Ruđer Bošković« 1988. godine. Godine 1999. izabran je za dopisnog člana Papinske akademije za život (Pontificia Academia pro Vita) u Vatikanu.

Predmet znanstvenoistraživačkog rada prof. Švajgera u prvih je nekoliko godina bila citologija sekrecije, tj. apokrini mehanizam ekstruzije sekreta u svjetlu suvremenih spoznaja o ultrastrukturi sekrecijskih stanica.

Tijekom 1965. godine prof. Švajger uključio se u znanstvenoistraživački rad Zavoda za biologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu na čelu s prof. dr. Nikolom Škrebom. Od tada je njegov znanstveni interes bio usmjeren na ranu embriogenezu sisavaca primjenom metoda eksperimentalne embriologije na modelu glodavaca (miša i štakora). Pritom je proučavao ključna događanja tijekom ranog razvoja: proliferaciju, determinaciju, diferencijaciju, migraciju, indukciju i biološku smrt stanica. Važno je naglasiti da su prof. Švajger i njegova supruga prof. Božica Levak-Švajger originalnu metodu za odjeljivanje zametnih listića ranih postimplantacijskih razvojnih stadija štakora i miša te potom njihove transplantacije na ektopična mjesta domaćina (korioalantoisna membrana, prednja očna komora, bubrežna čahura). Metoda je prihvaćena u mnogim laboratorijima diljem svijeta i smatra se prijelomnom u eksperimentalnoj embriologiji sisavaca. Takvim postupcima dobivali su teratome koji su omogućili posredno proučavanje razvojnih sposobnosti nediferenciranog presatka. Istraživanja je dr. Švajger proširio i na druge probleme u razvoju sisavaca: nastajanje stanica očne leće transdiferencijacijom, sekundarni ili izravni mehanizam razvoja kaudalnog dijela zametka, diferencijacija pojedinih tipova hrskavice. Rezultati tih eksperimentalnih istraživanja u koja su bili uključeni i njegovi brojni suradnici i istraživači pridonijeli su razdoblju prepoznatljive i međunarodno prihvaćene »Zagrebačke škole« razvojne biologije, kojoj je temelje pedesetih godina postavio prof. dr. Nikola Škreb.

Rezultate tih istraživanja objavio je u više od stotinu radova u inozemnim i tuzemnim časopisima. Bio je voditelj i glavni istraživač triju domaćih i jednoga međunarodnog znanstvenog projekta.

Nastavni rad je još jedna odrednica kojom se prof. Švajger bavio punih četrdeset godina. Započeo je kao demonstrator u Zavodu za zistologiju i embriologiju davne 1956. godine. Njegova predavanja ostat će u sjećanju. Kao vrstan predavač svoja je znanja znao prenositi didaktičkom jednostavnošću i velikim retoričkim umijećem često se koristeći metaforama iz svakodnevnog života. Pritom se znao koristiti svojim crtačkim umijećem rišući po ploči kredama u boji po čemu je posebno bilo poznato njegovo predavanje o razvoju urogenitalnog sustava, gdje je svoj likovni izražaj upotrijebio za prikaz dinamičnih događanja tijeka razvoja mokraćnih i spolnih organa. Znao je kazati: »Mi, nastavnici, u svojem djelovanju trebamo poučavati i djelovati odgojno, fakultet nije mjesto gdje se uči jedino struka!«. Odgojio je generacije studenata medicine u Zagrebu, Splitu, Osijeku, studenata stomatologije u Zagrebu, medicinsko-laboratorijskih inženjera u Zagrebu te brojne poslijediplomante u okviru znanstvenih poslijediplomskih studija iz područja biomedicine i eksperimentalne biologije. Osobitu pažnju posvetio je radu, odgoju i usavršavanju mladih suradnika i asistenata. Neumorno ih je podučavao struku, uvodio ih u metodiku znanstvenoistraživačkog rada, a posebice ih je učio vještini pisanja stručnih i znanstvenih tekstova.

Bio je mentor sedamnaest diplomskih radova, jedanaest magisterija i šest doktorskih disertacija.

Urednička i organizacijska djelatnost prof. Švajgera bila je opsežna i raznolika. Kao čovjek široke naobrazbe bio je organizator skupova i sastanaka koji su prelazili okvire njegove uže struke, kao što je bio znanstveni skup »Darwin i darvinizam danas« u povodu stote godišnjice smrti Charlesa Darwina u Zagrebu 1982. godine.

Bio je član Organizacijskog odbora međunarodne znanstvene konferencije: »Embryonic Origin and Control of Neoplasia« 1986. godine u Dubrovniku.

Od 1988. do 1994. godine bio je član uredničkog odbora časopisa The International Journal of Developmental Biology. Po pozivu je uredio poseban broj spomenutog časopisa pod naslovom »The Developmental Biology in Yugoslavia« 1991. godine u kojem su svjetskoj znanstvenoj javnosti predstavljeni rezultati znanstvenih istraživačkih skupina koje su se bavile razvojnom biologijom.

Pridonio je vrsnosti časopisa i glasnika te enciklopedijskih izdanja u kojima je obnašao dužnost glavnog i odgovornog urednika ili člana Uredničkog odbora. To su bili časopisi: *Medicinar, Radovi Medicinskog fakulteta, Periodicum biologorum, The International Journal of Developmental Biology, Glasnik Hrvatskoga katoličkog liječničkog društva.* Bio je i jedan od urednika *Medicinske enciklopedije Jugoslavenskoga leksikografskog zavoda.* U člancima za Medicinsku enciklopediju prvi je u našoj stručnoj literaturi obradio pojmove koji su doživjeli velike i bitne promjene (*kolagen, elastin, međustanična tvar, međustanične veze, citoskelet, citoplazmatske membrane, programirana smrt stanice*). U Medicinskom leksikonu Leksikografskog zavoda »Miroslav Krleža« obradio je više od 500 stručnih i znanstvenih pojmova.

Tijekom pet godina, od 1995. do 2000. obavljao je funkciju glavnog i odgovornog urednika izdavačke djelatnosti Medicinskog fakulteta, gdje je uredio prvi priručnik Medicinske etike.

Sustavno je radio i na popularizaciji znanosti. Napisao je brojne članke u kojima je na jednostavan način predstavljao znanstvene probleme i komentare o knjigama. Od 1968. do 1985. godine bio je suradnik Školskog programa Radio-televizije Zagreb, gdje je uredio više emisija iz područja biologije: *Stanica – osnovna jedinica života, Funkcije staničnih struktura, Embrionalni razvitak čovjeka, Neke metode eksperimentalne biologije, Stanica, Diferencijacija stanice, Sve o stanici*. Održao je brojna stručna i popularna znanstveno-nastavna predavanja za različite profile slušateljstva.

Godine 1993. prihvaća ponudu i postaje predsjednikom Hrvatskoga katoličkog liječničkog društva, a 1994. godine postaje glavni i odgovorni urednik Glasnika Društva. Osobito se isticao u osnivanju podružnica Društva po cijeloj Hrvatskoj, održavanju javnih tribina, simpozija i tečajeva. Područje njegova djelovanja u okviru Društva bile su teme koje su posljednjih godina zaokupljale njegov interes kao što su liječnička etika, kloniranje, početak ljudskog života, značenje i status ljudskog embrija. Sve te tekstove objavio je u Glasniku Društva.

Prof. Anton Švajger bio je uzoran pedagog, znanstvenik i liječnik koji je promicao visoke profesionalne i znanstvene kriterije. Bio je nadasve obrazovan, svestran i kulturan. Govorio je nekoliko jezika – njemački, francuski, engleski, talijanski, ruski i slovenski. Bio je vrstan poznavatelj botanike, ornitologije i astronomije. Volio je književnost, filozofiju i glazbu, a napose slikarstvo, osnove kojih je, kako je sam znao kazati, stekao »kućnim odgojem i gimnazijskom naobrazbom«. Nova znanja stjecao je upornim i trajnim radom. S velikim entuzijazmom prenosio je znanja na sebi svojstven, jednostavan način. Bio je temeljit, siguran, pomalo autoritativan, no istodobno i skroman i odgovoran u svakom dijelu života. Svojom otvorenošću i vedrom naravi oduševljavao je okolinu. Plemenit, požrtvovan i susretljiv, nadasve je volio ljude, jer je uvijek i bez sustezanja bio spreman saslušati i pomoći.

Prof. dr.sc. Želimir Bradamante
Prof. dr. sc. Ljiljana Kostović-Knežević

Prof. dr. sc. Roko Živković
(4. 6. 1919. – 21. 10. 2003.)



U kasnu jesen 2003. godine trajno nas je napustio prof. dr. sc. Roko Živković, bivši dugogodišnji predstojnik Interne klinike Opće bolnice »Sveti Duh«, profesor Medicinskog fakulteta i jedan od utemeljitelja Akademije medicinskih znanosti Hrvatske.

Mnogi od nas bili su povezani s prof. dr. Živkovićem već od početnih liječničkih dana pa o njegovu djelu i životu možemo govoriti kao njegovi bliski suradnici. Bio je istaknuti liječnik, vrstan stručnjak u internoj medicini, posebno bolestima probavnog sustava. Bio je humanist i erudit s bogatim životnim iskustvom i velikim medicinskim znanjem. Imao je svoja etička, moralna, ljudska, društvena i stručna stajališta, koja je uvijek uspješno branio u polemikama i živim, ponekad oštrim i korektnim raspravama. Bio je dobro informiran jer je redovito pratio sve novosti u medicini, kao i sva stručna i društvena zbivanja u sredini u kojoj je živio. Bio je autoritativna ličnost, pa je i od svojih suradnika zahtijevao permanentno praćenje najnovijih medicinskih saznanja iz prestižnih svjetskih časopisa, uz redovito tjedno izvještavanje na stručnim sastancima. Zaslužio je epitet velikog učitelja na čemu mu trebaju biti zahvalne generacije liječnika i medicinskih sestara.

Zbog svojih govorničkih sposobnosti, uvjerljivih poruka i zavidnoga medicinskog znanja s nesebičnošću i uspjehom prenosio je sve to svoje medicinsko i životno iskustvo široj sredini. Bio je izvrstan organizator kliničkog rada, ali istodobno i poticajan u oživljavanju stručnog i društvenog života podružnica HLZ-a u medicinskim centrima u kojima je radio. Uz svoju predanost liječničkomu zvanju uživao je s posebnim interesom u glazbi i književnosti, a nadasve u brizi i ljubavi prema svojim najbližima (supruzi, sinu i unuku).

U biografskim podacima treba istaknuti da je prof. dr. Živković rođen 1919. godine u Drnišu. Godine 1937. završava klasičnu gimnaziju u Šibeniku. Na Medicinskom fakultetu u Zagrebu diplomirao je 1943. godine, u tijeku II. svjetskog rata. Tegoban je bio život mladog, ambicioznog i vrijednog studenta koji se u doba ratnog vihora borio za egzistenciju, svoja društvena opredjeljenja i studentska prava. Poslije rata počinje specijalizirati internu medicinu koju završava 1952. godine. Kao mladi liječnik radi u bolnici Šibenik, a nakon toga do 1962. godine bio je šef Internog odjela OB Pakrac-Daruvar. Od 1962. do 1972. godine šef je Internog i Zaraznog odjela bolnice u Varaždinu. Predstojnik je Internog odjela OB »Dr. Josip Kajfeš« od 1972. do 1984. godine, kada odlazi u mirovinu.

U svakoj novoj sredini u kojoj je prof. dr. Roko Živković radio unosio je sistematičnost i disciplinu u radu, organizacijska i prostorna poboljšanja, najnovija stručna saznanja, poticaj za medicinsku publicističku aktivnost i društvenu angažiranost u liječničkim društvima. Tako je i u OB »Sveti Duh«, u kojoj je bio predstojnik Internog odjela 12 godina, uveo niz novina u gastroenterologiji, kao što su laparoskopska i ultrazvučna dijagnostika bolesti probavnog sustava. U njegovo doba tadašnji interni odjel proširio je svoje prostorne sadržaje, koji i danas dobro služe programskomu razvoju Interne klinike.

Doktorsku disertaciju obranio je 1966. godine, kada je dobio i naziv primarijus. Godine 1973. izabran je za profesora interne medicine na Višoj medicinskoj školi u Zagrebu, a 1979. godine za profesora interne medicine na Medicinskom fakultetu u Ljubljani. U vrijeme dok je vodio Interni odjel u našoj bolnici na Medicinskom fakultetu predaje na poslijediplomskom studiju gastroenterologije, među ostalim kao prvi predavač iz dijetetike u Hrvatskoj. Suosnivač je i voditelj »Kliničkog ultrazvuka u gastroenterologiji i hepatologiji« na hrvatskom, a od 1983. godine i na engleskom jeziku. Kao ugledan liječnik i nastavnik izabran je 1991. godine za voditelja kolegija »Dijetetika« na Prehrambeno-tehnološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Voditelj je niza magistarskih radova i doktorskih disertacija na Medicinskom i Prehrambeno-tehnološkom fakultetu.

Aktivno je sudjelovao u raznim stručnim i društvenim djelatnostima. Zbog svoje svestranosti suvereno je vladao svim područjima interne medicine. Iako je bio integralni internist, osobit stručni i znanstveni interes imao je za područja hepatologije, gastroenterologije i ultrazvuka. Predavanja iz interne medicine držao je u Kini, Sjevernoj Koreji, Angoli, Libiji, a kao pozvani predavač u SR Njemačkoj, Italiji, Turskoj i Norveškoj.

Još od studentskih dana, pa sve dok se bolest nije razmahala, krasila ga je neiscrpna životna i radna energija koja je značajno zračila u svakoj sredini u kojoj je prof. Živković radio. Napisao je brojne znanstvene i stručne radove o epidemiologiji, etiopatogenezi, imunološkim aspektima te dijagnostici i kliničkoj slici leptospiroze, akutnih virusnih infekcija jetre, kroničnih bolesti jetre i gušterače. Objavio je 243 znanstvena i stručna rada u zemlji i inozemstvu i izdao 7 knjiga (Šećerna bolest 1978. godine; Patologija 1984. godine; udžbenik Dijetoterapija – medicinska dijetetika 1994. godine; Prirodno liječenje probavnih organa ljekovitim biljem i dijetom 1997; Kava – droga ili lijek 1998; Klinički gastroenterološki ultrazvuk 1998; Hranom do zdravlja 2000; Priručnik za dijetetiku 2002. te nekoliko udžbenika iz interne medicine i farmakologije za medicinske sestre i tako svojim doprinosima popunio praznine u hrvatskoj medicinskoj publicistici.

Organizator je niza znanstvenih skupova i kongresa. Može se reći da je prof. dr. Živković kao malo koji bolnički specijalist toga doba uz brojne obveze, posvetio i dio svog znanja i energije u edukaciji i pisanju knjiga za srednje i više medicinske sestre, koje su i danas u upotrebi.

Bio je predsjednik podružnica HLZ-a u Pakracu-Daruvaru i Varaždinu, predsjednik Internističke sekcije i član UO Gastroenterološkog društva HLZ-a. Jedan je od utemeljitelja AMZH, glavni tajnik AMZH, u dva mandata i predsjednik Senata AMZH te

dugogodišnji predsjednik Odbora za prehranu Senata AMZH. Više od deset godina bio je glavni urednik Ljetopisa AMZH, kao i njegova zadnjeg periodičnog izdanja od 1997. do 2000. godine. Član je uredništva više domaćih i inozemnih časopisa.

Za svoje radove i društvenu djelatnost dobio je više raznih nagrada i priznanja, kao što su odličje »Pavao Čulumović«, nagrade »Fran Tučan« za popularizaciju medicinske znanosti, nagrade »Personality of the year 1996« ABS-a u SAD-u, brojnih diploma zahvalnica medicinskih društava i ustanova te državnih odlikovanja (Orden rada sa zlatnim vijencem, Orden rada s crvenom zastavom, Orden zasluga za narod sa srebrnim zrakama). Zbog zasluga u utemeljenju AMZH, predanog rada na njezinu unapređenju (7 godina obavljao je dužnost tajnika), svoga stručno-znanstvenog opusa i zasluga u liječničkim društvima proglašen je 1990. godine na Dies Academicus laurelatom Akademije medicinskih znanosti Hrvatske.

Snažna i dojmljiva osobnost prof. dr. Živkovića te intelektualni trag u hrvatskom zdravstvu, na Sveučilištu i medicinskoj publicistici vidljiv je i živi u onima koji su ga poznavali, ali i u mnogim drugim medicinskim profesionalcima koji će se služiti njegovim tekstovima.

Slava mu i hvala na svemu!

Prof. dr. Branimir Čvorišćec

Prim. dr. Vjekoslav Juričić
(19. 4. 1927. – 27. 3. 2002.)

ADIEU

O moja je leđa lagano
kucnula mandolina
i moj se je kaput raskrio.
Purpurna pomrčina
moje je vjeđe prekrila
od sunca, vjetra i vina.

A moja se ruka ganula,
koja pjesmice sklada,
svjetlu je suzu utrla
što mi sa zjena pada.
– Tako silazim, gospojo,
stubama tvojega grada.

Vladimir Vidrić



Vidrić je bio pjesnik Jurine mladosti, naše mladosti, ali i vremena poslije nje. Jura, tako smo ga zvali, i sam je bio pjesnik u duši, romantik zauvijek. Nestašni dječak s Vranovine, trnjanski fakin, zatim odličan klasičar i zagrebački student medicine čiju je mladost obilježila tuberkuloza. Dvije smo godine dijelili bolesničku sobu na Jordanovcu, a to su prijateljstva koja se ne zaboravljaju. Tuberkuloza nam je obojici u velikoj mjeri odredila životni put. Diplomira 1953., a nakon staža u Puli radi dvije godine na plućnom odjelu u Derventi. Kasnih pedesetih ondje sam ga zakratko zamjenjivao u vrijeme mobilizacije zbog nemirnih tršćanskih dana. Tada sam vidio u kako je teškim prilikama živio i radio: svakodnevna dežurstva u bolnici i dispanzeru, u sobi bez tekuće vode, s pipcem na kanti iznad lavora, bez pravih pomagala, u vječnoj nestašici bolesničkih kreveta, na velikom i brdovitom terenu. Nakon dvije godine bosanskog iskustva zavrijedio je specijalizaciju ftizeologije u Bolnici Jordanovac. Nadasve nadaren, predan zvanju i bolesnicima, zadržan je u Klinici, polaže specijalistički ispit 1961. godine i ubrzo postaje šefom VII. odjela. Usavršava se godinu dana u Klinikama u Marienheide i u Bayreuthu, a stečena iskustva prenosi u matičnu ustanovu gdje zajedno s profesorom Midžićem osniva prvi naš laboratorij za patofiziologiju disanja. Primarijusom postaje 1971. godine, a godinu dana kasnije osniva Odjel za odrasle alergične bolesnike pri Dječjoj bolnici za alergijske bolesti na Velom Lošinju. Sudionik je više kongresa i simpozija u zemlji i inozemstvu. Piše predano sam i sa suradnicima niz znanstvenih, stručnih i popularnih članaka, pretežno posvećenih funkcionalnoj dijagnostici plućnih bolesnika, ali i alergologiji i klimatologiji. Znanje nesebično prenosi na suradnike i odgaja niz mladih pulmologa. U Klinici za plućne bolesti na Jordanovcu radi do umirovljenja 1993. godine.

Ovako hladno, taksativno nabrojeni uspjesi čovjeka koji je obilježio razvitak naše pulmologije nedovoljno osvjetljavaju njegov lik i život. Malo je bilo medicinara tako široke erudicije i kulture kakvu je posjedovao naš Jura. Malo je bilo ljudi koje je u teškim poratnim vremenima krasilo takvo poštenje, pravednost i čovjekoljublje. Siguran sam da ga njegovi kolege, a napose bolesnici nikada ne će zaboraviti. Kao priznati sudski vještak, često je bio u prilici da pomaže ljudima. Vjerujem da ga se i danas sjećaju neki današnji političari a tadašnji zatvorenici kojima je, liječeći ih i konzilijarno pregledavajući, olakšao život u zatvoru. Kao fraza zvuči da je bio dobar muž i otac. Posljednjih godina života i sam teško bolestan, uz pomoć supruge Mirjane nadljudskim se naporom održavao u životu kako bi dočekao da njegova djeca Maja i Vjekoslav završe studij. Kći je pošla njegovim putem i završila medicinu, ali je još i danas nezaposlena, dok mu je sin vrijedan student. Njegova posljednja bitka podsjeća me na šagalovsku viziju čovjeka koji lebdi u oblacima, a jednom ga rukom uz zemlju pridržava obitelj, dok nam drugom odmahuje na pozdrav.

Nema više našega Jure. Življet će u sjećanju svih koji su ga poznavali, a napose svoje žene, djece i prijatelja. Neprijatelja nije imao. Bog, Jura, i hvala Ti, uime svih nas. Nikada Te ne ćemo zaboraviti!

Dr. Hrvoje Harambašić

DRUGI DUBROVAČKI MEĐUNARODNI KONGRES O MULTIPLOJ SKLEROZI

2nd DUBROVNIK INTERNATIONAL CONFERENCE ON MULTIPLE SCLEROSIS

Od 21. do 24. svibnja 2003. godine održavao se u Dubrovniku (hotel Excelsior) 2. međunarodni kongres o multiploj sklerozi. Organizatori tog skupa bili su prof. dr. sc. Vesna Brinar u ime Neurološke klinike Medicinskog fakulteta i Kliničkoga bolničkog centra u Zagrebu te prof. dr. Charles M. Poser u ime Neurološke klinike Harvardskog sveučilišta u Bostonu, SAD. Skup se održavao pod pokroviteljstvom Ministarstva znanosti i tehnologije Republike Hrvatske te Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske.

Kako su posljednjih nekoliko godina znanstvena istraživanja znatno pridonijela napretku u razumijevanju nastanka i liječenja multiple skleroze, namjera ovog skupa bila je upoznati neurologe u Hrvatskoj i inozemstvu s najnovijim dostignućima u razumijevanju ove bolesti. Multipla skleroza jedna je od najčešćih neuroloških bolesti mladih ljudi. Predilekcijska dob za tu bolest je između 20. i 40. godine života. Karakterizirana je kliničkim simptomima poput retrobulbarnog neuritisa, senzornim i/ili motoričkim neurološkim ispadima, spastičnošću, poremećajima funkcije mokraćnog mjehura, cerebelarnim ispadima itd. Na temelju dosadašnjih spoznaja pretpostavlja se da je bolest izazvana virusnom upalom koja u osoba s genskom predispozicijom uzrokuje imunosni poremećaj. To uzrokuje ponavljano razaranje mijelinske ovojnice vlastitim autoreaktivnim limfocitima. U početku reverzibilni neurološki poremećaji ponavljanjem upale postaju intenzivniji, sve do razvoja ireverzibilnog oštećenja ovojnice i degeneracije samih živčanih vlakana. Tada nastupa trajna invalidnost i smanjena pokretljivost bolesnika.

Na skupu se raspravljalo o još nejasnim elementima etiologije, patogeneze i diferencijalne dijagnoze multiple skleroze, kao i o mogućim načinima liječenja s posebnim osvrtom na socioekonomske aspekte liječenja. Autoritetom i entuzijazmom prof. dr. Charlesa M. Posera, isticanjem iskustva i zalaganja domaćih stručnjaka koji se bave navedenom problematikom, osobito nakon izuzetnog uspjeha Prvoga međunarodnog kongresa koji je bio održan u Dubrovniku 2001. godine, osigurano je sudjelovanje poznatih svjetskih autoriteta, predstojnika svjetski poznatih neuroloških klinika, eminentnih znanstvenika, stručnjaka i autora svjetski priznatih udžbenika iz područja istraživanja multiple skleroze.

Prof. dr. sc. George Ebers (Oxford, UK) održao je dva predavanja: jedno o prirodnom tijeku multiple skleroze, a u drugom je dao kritički osvrt na kliničke studije ispitivanja lijekova u bolesnika s multiplom sklerozom. Prof. dr. Charles M. Poser u svoja je dva vrlo poučna predavanja istaknuo važnost kliničkog pristupa bolesniku u eri suvremenih medicinskih dostignuća s vrhunskim dijagnostičkim mogućnostima i besprijekornom tehnološkom potporom, iznoseći primjere pogrešne dijagnostike i interpretacije imunogenetskih čimbenika kao podlogu za razlikovanje pojedinih vrsta multiple skleroze, iako su one zapravo istovjetan entitet. Dr. sc. Nikolaos Grigoriadis (Solun, Grčka) govorio je o aksonalnoj degeneraciji u multiploj sklerozi, upozoravajući na utjecaj različitih imunosnih čimbenika, posebno CD8+T-stanica, a prof. dr. sc. Krzysztof Selmaj (Lodz, Poljska) o genetičkoj analizi oštećenja središnjega živčanog sustava u multiploj sklerozi te o cijepljenju kao mogućnosti moduliranja imunosne reaktivnosti. Prof. dr. sc. Dessa Sadovnick (Vancouver, Kanada) govorila je o predispoziciji za razvoj multiple skleroze te o epidemiološkim pokazateljima učestalosti bolesti.



Slika 1. *Prof. dr. sc. Vesna Brinar i prof. dr. Charles M. Poser. Svečano otvaranje Kongresa*

Figure 1. *Prof. dr. sc. Vesna Brinar and prof. dr. Charles M. Poser. The opening of the Congress*

U prvom predavanju prof. dr. sc. Vesne Brinar, na temelju prikaza pojedinih bolesnika, razmatrane su diferencijalnodijagnostičke mogućnosti i mogući etiopatogenetski razvoj rekurentnoga diseminiranog encefalomijelitisa koji nema karakter multiple skleroze. Drugo predavanje odnosilo se na asimptomatski oblik multiple skleroze u rođaka bolesnika s multiplom sklerozom, kao i na druge oblike asimptomatske demijelinizacije središnjega živčanog sustava. Prof. dr. sc. Alastair Compston (Cambridge, UK) govorio je o patogenezi i temeljima liječenja multiple skleroze, s posebnim osvrtom na toksične elemente odgovorne za neurodegenerativnu fazu multiple skleroze. Dr. sc. Ariel Miller (Haifa, Izrael) iznio je nova saznanja o biomarkerima aktivnosti imunosnog sustava u bolesnika s multiplom sklerozom. Dr. sc. Silva Marković-Pleše (Yale, New Haven, SAD) govorila je o započinjanju autoimunosnog odgovora u multiploj sklerozi, terapijskom pristupu te o najnovijim rezultatima dobivenim u recentnim pokusima koji se odnose na tu problematiku. Dr. sc. Saša Šega-Jazbec (Ljubljana, Slovenija) držala je predavanje o djelovanju IFN-β1a i IFN-β1b na produkciju upalnih citokina.

Dr. Evaldas Brazaitis (Serono, Prag, Češka) prezentirao je kliničke studije o Rebifu (IFNβ-1a), s posebnim osvrtom na studiju EVIDENCE. Dr. sc. Alasdair Coles (Cambridge, UK) govorio je o primjeni Campatha (alemtuzumab), monoklonskog protutijela koje suprimira autoreaktivne T-limfocite u bolesnika s multiplom sklerozom, a koji je za tu svrhu u fazi kliničkog ispitivanja. Prof. dr. sc. Christian Confavreux (Lyon, Francuska) izvanredno je prezentirao mogućnosti liječenja multiple skleroze imunosupresivima, plazmaferezom, imuno-

globulinima i Copaxonom. Dr. Peter Posel (Nanterre Cedex, Francuska) govorio je o rezultatima časopisa BrainLINC, koji na didaktički način iznosi prikaze bolesnika radi upoznavanja s jedinstvenim problemima koji se susreću u dijagnostici multiple skleroze. Uredнички odbor tog časopisa čine vrhunski svjetski znanstvenici iz tog područja. Dr. sc. Bernd Anderseck (Valens, Švicarska) govorio je o mogućnostima rehabilitacije bolesnika, a dr. Carolin Miltenburger (Schering, Berlin, Njemačka) u svojoj se prezentaciji osvrnula na kvalitetu života bolesnika s multiplom sklerozom.

Na Kongresu je bilo prezentirano i 28 postera, a sažeci svih usmenih izlaganja i postera tiskani su u posebnom izdanju časopisa Neurologia Croatica [2003;52(Suppl.1):1–66].

Kongres je okupio oko 140 neurologa iz Hrvatske i svijeta (Bosne i Hercegovine, Češke, Engleske, Finske, Francuske, Grčke, Izraela, Južnoafričke Republike, Kanade, Makedonije, Njemačke, Poljske, Rusije, SAD-a, Slovenije, Španjolske, Švicarske), koji su, s obzirom na odabir i kvalitetu prezentacija te na zanimljivost i konstruktivnost rasprava, ocijenili Kongres vrlo uspješnim.

Na kraju je važno napomenuti da je sudjelovanje eminentnih svjetskih stručnjaka na ovome međunarodnom kongresu, koji se po drugi put održao u Hrvatskoj, nesumnjivo pridonijelo promociji našega znanstveno-medicinskog interesa i dostignuća uvaženim autoritetima, a time i svjetskoj medicinskoj javnosti.

Za Organizacijski odbor
2. dubrovačkog međunarodnog kongresa
o multiploj sklerozi
dr. Željka Petelin

❦ ❦ ❦

IZVJEŠĆE S 4. HRVATSKOG »KIGS« SIMPOZIJA I TEČAJA TRAJNOG USAVRŠAVANJA IZ PEDIJATRIJSKE ENDOKRINOLOGIJE ZA LIJEČNIKE I MEDICINSKE SESTRE

Od 23. do 25. listopada 2003. u hotelu Excelsior u Dubrovniku održan je 4. po redu KIGS (Kabi International Growth Study) simpozij i tečaj trajnog usavršavanja iz pedijatrijske endokrinologije namijenjen ponajprije medicinskim timovima: liječnicima, medicinskim sestrama i psiholozima. Organizatori skupa bili su Zavod za endokrinologiju i dijabetes Klinike za pedijatriju Rebro, nositelj organizacije svih dosadašnjih skupova s ovom tematikom i tvrtka »Pfizer« koja nam je u samim počecima suradnje dokazala svoju profesionalnu i organizacijsku veličinu. Simpozij je posvećen prije svega praćenju rezultata internacionalne baze podataka za praćenje rasta (International Growth Database) kojemu vlastitim podacima pridonose i Zavod za endokrinologiju i dijabetes Klinike za pedijatriju Rebro te Klinike za pedijatriju KBC Kantrida.

Nakon uvodnih riječi organizatora prof. dr. Miroslava Dumića i dr. Saše Šeparovića, predstavnik »Pfizera« upoznao nas je s novošću u njihovu proizvodnom programu vezanom za primjenu hormona rasta, Genotropin Mini Quickom.

Slijedilo je izvješće s ovogodišnjega međunarodnog KIGS simpozija održanog u Pragu, u kojem je jedna od glavnih tema bila »Mala porođajna težina u odnosu na gestacijsku dob« (Small for Gestational Age – SGA) kao nova indikacija za primjenu hormona rasta. SGA je bila i tema predavanja na ovom simpoziju.

Kao i dosadašnjih godina ovaj je simpozij bio obogaćen i izabranim temama iz pedijatrijske endokrinologije. Ovog puta to su bila predavanja posvećena bolestima nadbubrežnih žlijezda u djece: adrenalnoj insuficijenciji (akutnoj, kroničnoj, u sklopu autoimune poliendokrinopatije), adrenoleukodistrofiji, Wolmanovu sindromu, triple A sindromu, kongenitalnoj adrenalnoj hipoplaziji, sekundarnoj adrenalnoj insuficijenciji te Cushingovu sindromu. Ta je sekcija obogaćena predavanjem gosta predavača, dr. sc. Vesne Plavšić, voditeljice endokrinološkog laboratorija KBC-a Zagreb. Govoreći o sintezi i metabolizmu steroidnih hormona, dr. Plavšić je razjasnila mnoge od patofizioloških mehanizama bolesti vezanih uz poremećaj steroidogeneze. Nakon predavanja slijedio je prikaz bolesnikâ sa spomenutim bolestima. Prikazom bolesnika skupu su pridonijeli i liječnici iz regionalnih centara u Hrvatskoj: iz Rijeke, Splita, Šibenika, Dubrovnika te Zagreba. Kako su neke od spominjanih bolesti izuzetno rijetke u općoj populaciji, njihovo prepoznavanje svakako zahtijeva sustavnu edukaciju i suradnju među regionalnim centrima. Upravo su ta dva zadatka: sustavna edukacija pedijatrijskih endokrinologa i dijabetologa i njihovo stručno povezivanje bili okosnica i dosadašnjih i ovog KIGS simpozija. Sve veći broj liječnika koji se bave pedijatrijskom endokrinologijom i dijabetologijom koji su zbog kvalitete vlastitog rada prepoznati i pozvani aktivno sudjelovati te prezentirati vlastite rezultate govori o ostvarivosti zadanih nam ciljeva.

Kako su se na ovom skupu okupili gotovo svi liječnici koji se bave pedijatrijskom endokrinologijom i dijabetologijom u Hrvatskoj, ovom je prigodom održan i sastanak Društva za pedijatrijsku endokrinologiju i dijabetologiju HLZ-a.

Anita Špehar, dr. med.

Hrvatski liječnički zbor
Hrvatsko internističko društvo



TREĆI HRVATSKI INTERNISTIČKI KONGRES
S MEĐUNARODNIM SUDJELOVANJEM
Opatija, 7.–10. listopada 2004.

Predsjednik kongresa: Prof. dr. Izet Aganović

Mjesto održavanja: Hotel »Kvarner«, Opatija, Hrvatska

Kotizacija:
Kotizacija iznosi 1200,00 kn, plativo na žiro-račun 2360000-1101214818, Zagrebačka banka, poziv na broj 268-100 s naznakom »Kotizacija za Internistički kongres«. Kotizacija uključuje: prisustvovanje kongresu, bodove liječničke komore, kongresne materijale, koktel dobrodošlice i društveni program.

Bodovi komore: Hrvatska liječnička komora boduje ovaj skup:
aktivno sudjelovanje (predavači, posteri) – 15 bodova
pasivno sudjelovanje – 10 bodova

Prijava za kongres:
Prijava za kongres bit će omogućena u Kongresnom uredu od 7. do 10. listopada od 8 do 20 sati. Sudionici koji su kotizaciju uplatili ranije svakako trebaju ponijeti kopiju uplatnice. Prijava se također može izvršiti putem interneta (Prijava za kongres).

Prijava i prezentacija radova:
Rok za prijavu je 1. srpnja 2004. godine. Prijava rada može se izvršiti isključivo putem interneta (Prijava rada). Svi prihvaćeni radovi bit će prezentirani u obliku postera, a sažeci objavljeni u suplementu Liječničkog vjesnika. Posteri će biti izloženi u dvorani hotela »Imperijal« od 7. do 10. listopada 2004. godine. Ocjenjivački žiri će nagraditi 10 najboljih radova. *Napomena:* Budući da će se radovi primati isključivo putem elektroničke pošte, autori se moraju striktno pridržavati uputa za pisanje i prijavu rada, a posebno moraju biti svjesni činjenice da neće biti naknadne lekture tekstova.

Izložbe: Tijekom održavanja Kongresa bit će postavljene izložbe proizvoda farmaceutske industrije uz mogućnost dobivanja svih potrebnih obavijesti.

Hotelski smještaj: Za sve informacije glede hotelskog smještaja pitati:
Turistička agencija DA RIVA, Maršala Tita 162, 51410 Opatija
tel: 051/272-990, faks: 051/272-482, e-mail: da-riva@da-riva.hr, web: www.da-riva.hr

Stručne obavijesti: Prof. dr. Izet Aganović
Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb
tel/faks: +385-1-2420517, e-mail: ik-2004@net.hr, web: www.ik-2004.com

Glavni odbor Hrvatskoga liječničkog zbora
Povjerenstvo za odličja i priznanja Hrvatskoga liječničkog zbora

raspisuje

N A T J E Č A J
za odličja i priznanja Hrvatskoga liječničkog zbora u 2004. godini

Na temelju Pravilnika o odličjima i priznanjima Hrvatskoga liječničkog zbora, usvojenog 23. travnja 2002. godine, prijedlozi podružnica i stručnih društava Hrvatskoga liječničkog zbora za odličja i priznanja Zbora, dostavljaju se Glavnom odboru HLZ-a, Povjerenstvu za odličja i priznanja, najkasnije do 31. listopada 2004. godine, s ispunjenim upitnikom za predlaganje odličja. Kasnije pristigli i nepotpuni prijedlozi neće se uzeti u razmatranje.

Odličja i priznanja bit će usvojena i objavljena na 113. redovnoj izbornoj godišnjoj Skupštini Hrvatskoga liječničkog zbora 26. veljače 2005.

Upitnici za predlaganje odličja mogu se podići u Tajništvu HLZ-a u Zagrebu.

Prim. dr. Zvonimir Dittrich, v.r.
predsjednik Povjerenstva za odličja HLZ-a