Riječ urednika
Editorial

Poštovani čitatelji,

prvi broj svakog novog godišta časopisa prigoda je da glavni urednik uzurpira dio prostora i obrati se čitateljima. Kad sam prije nepunih godinu dana preuzeo dužnost glavnog urednika, postavio sam nekoliko ciljeva. Uz opće ciljeve koji se tiču pozicioniranja časopisa u stručno-znanstvenom publicističkom okružju i koje sam izložio u svom prvom uvodniku,[1] neposredni zadatak bio je osiguranje redovitosti objavljivanja Liječničkog vjesnika. Zahvaljujući velikom trudu i naporu svih članova uredničkog odbora i svih drugih suradnika, sa zadovoljstvom mogu ustvrditi da je ta zadaća u potpunosti ostvarena.

Nije naodmet iznova naglasiti da redovitost izlaženja ovisi o dovoljnom broju kvalitetnih i zanimljivih tekstova, recenzentskoj ažurnosti te o brzini redaktorske obrade teksta. Ponovno osjećam potrebu posebno istaknuti ulogu recenzenata i njihovog doprinosa kvaliteti Liječničkog vjesnika. Jedina nagrada koju recenzenti dobivaju jest objavljivanje njihova imena u godišnjem popisu recenzenata u našem časopisu i zahvalnost za izniman posao koji savjesno obavljaju. Koristim ovu prigodu i pozivam stručna društva Hrvatskoga liječničkog zbora da uredništvu dostave popis potencijalnih recenzenata za određena područja čime bi rad uredničkog odbora bio u velikoj mjeri olakšan. Buduće autore pozivam da nam šalju svoje radove te da se pritom pridržavaju navednih uputa. Na taj se način bitno olakšava ocjena teksta prije prihvaćanja za tisak (recenzija) i ubrzava tehnička obrada nakon prihvaćanja (redaktura).

Vjerojatno su svi autori, ali i svi drugi koji prate Liječnički vjesnik primijetili da je redaktorska obrada tekstova prihvaćenih za objavljivanje značajno ubrzana. Usudio bih se ustvrditi da je u zadanim uvjetima u kojima redakcija radi dostignut maksimum koji se može postići. Najveća zasluga za to pripada našim vrijednim suradnicima – lektorima za hrvatski i engleski jezik, autoru deskriptora, korektoru, potom tehničkom uredniku i našim suradnicima u tiskari te konačno tajnici naše redakcije. Nadam se da ćemo svi zajedno, uz Vašu pomoć, u razdoblju koje slijedi održati postignutu redovitost izlaženja.

Branimir Anić
glavni i odgovorni urednik
Liječničkog vjesnika

L I T E R A T U R A

1. Anić B. Verba volant, scripta manent. Liječ Vjesn 2005;127:1–2.

Hrvatsko društvo za gerontologiju i gerijatriju HLZ-a
Centar za gerontologiju Zavoda za javno zdravstvo Grada Zagreba
Referentni centar Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi za zaštitu zdravlja starijih ljudi

organiziraju

2. HRVATSKI GERONTOLOŠKI KONGRES
s međunarodnim sudjelovanjem

Opatija, 9.—12. ožujka 2006.

Glavne teme kongresa:

1. Gerontologija i prevencija za starije osobe u svijetu i u Hrvatskoj
2. Gerijatrija s konkretnim primjerima iz prakse i projekcija gerijatrijske zdravstvene skrbi
3. Razvoj ekonomije i gospodarstva tijekom starenja pučanstva i mirovinski fondovi
4. Znanstvene spoznaje o teorijama starenja

Zadnji rok za slanje sažetaka: 15. studenoga 2005.
Zadnji rok za prihvaćanje sažetaka: 1. prosinca 2005.

Obavijesti: dr. Goran Perko, tel.: 01/4696-176; 01/4696-164; faks: 01/4678-016,
e-mail: gerontologija@publichealth-zagreb.hr

KOTIZACIJE: 1. specijalisti: uplata do 15. 11. 2005. – 990,00 kn; članovi HDZGIG HLZ-a – 700,00 kn; uplata nakon 15. 11. 2005. – 1.100,00 kn; 2. specijalizanti i poslijediplomanti 300,00 kn; 3. studenti, umirovljeni liječnici, ostali umirovljeni stručnjaci drugih profila koji se bave ili su se bavili zaštitom zdravlja starijih osoba 10,00 kn. U kotizaciju je uključen PDV od 22%.

UPLATA KOTIZACIJA: Broj žiro računa: 2340009-110075271, PBZ d.d. Zagreb uz naznaku za 2. Hrvatski gerontološki kongres. Broj deviznog računa: 2500-9900000-313623, PBZ d.d. Zagreb uz naznaku za 2. Hrvatski gerontološki kongres.

* * *

HRVATSKA PROLJETNA PEDIJATRIJSKA ŠKOLA

organizira



23. seminar
za liječnike i medicinske sestre

Split, 3.—7. travnja 2006.

Na programu ovogodišnjeg seminara su sljedeće teme:

1. GASTROENTEROLOGIJA	Moderator – prof. dr. sc. Mladen Peršić
2. HEMATOLOGIJA I ONKOLOGIJA	Moderatori – prim. dr. sc. Srđana Čulić, prof. dr. sc. Josip Konja, prof. dr. sc. Melita Nakić
3. DJEČJA KIRURGIJA	Moderator – prof. dr. sc. Mihovil Biočić
4. SEMINAR ZA MEDICINSKE SESTRE	Moderatori – vms. Dragica Beštak, doc. dr. sc. Vjekoslav Krželj

Škola se održava u prostorijama hotela »Marjan«.

Informacije: Doc. dr. sc. Vjekoslav Krželj,
Klinika za dječje bolesti, Klinička bolnica Split, Spinčićeva 1, 21 000 Split
Tel. 021/556-303; faks: 021/556-590
E-mail: krzelj@kbsplit.hr; www.kbsplit.hr/hpps.htm

Uvodnik
Leading article

SMJERNICE IZ KARDIOPULMONALNE REANIMACIJE EUROPSKOG VIJEĆA ZA REANIMATOLOGIJU 2005.

EUROPEAN RESUSCITATION COUNCIL GUIDELINES FOR RESUSCITATION 2005

SILVIJA HUNYADI-ANTIČEVIĆ, INGRID BOŠAN-KILIBARDA, ŽELJKO ČOLAK, BORIS FILIPOVIĆ-GRČIĆ, IVAN GORNIK, INES LOJNA-FUNTAK, ZDRAVKA POLJAKOVIĆ, ALEKSANDAR SCHNAPP, BRANKA TOMLJANOVIĆ*

Deskriptori: Kardiopulmonalna reanimacija – standardi, metode; Defibrilacija – standardi, metode; Srčani arest – liječenje; Napredno održavanje života; Smjernice

Sažetak. Sažetak smjernica iz kardiopulmonalne reanimacije Europskog vijeća za reanimatologiju 2005.: **Osnovno održavanje života odraslih** – Omjer između kompresija na prsnu kost i udaha je 30:2 za sve odrasle žrtve kardijalnog aresta. **Uporaba automatskih vanjskih defibrilatora** – Dâ se jedan električni šok, nakon čega odmah slijede dvije minute neprekinutog KPR-a. **Napredno održavanje života odraslih** – U izvanbolničkim uvjetima kada zdravstveni djelatnici nisu bili svjedoci kardijalnog aresta, a opremljeni su manualnim defibrilatorom, započinje se KPR u trajanju od 2 minute prije defibrilacije. Preporučena početna energija za bifazne defibrilatore je 150–200 J za prvi električni šok, 150 – 360 J za drugi i sve sljedeće. Preporučena energija za monofazni defibrilator je 360 J za početni i sve sljedeće električne šokove. Provjere ritma moraju biti brze, a puls se provjerava samo onda ako se pojave znakovi života. Adrenalin se daje 1 mg iv. čim se uspostavi intravenski put i ponavlja se svake 3–5 minuta sve dok se ne uspostavi spontana cirkulacija. Treba razmišljati o primjeni trombolitičke terapije ako se misli da je kardijalni arest posljedica suspektne ili dokazane plućne embolije. Odrasli pacijenti bez svijesti, sa spontanom cirkulacijom, nakon VF kao uzroka izvanbolničkoga kardijalnog aresta, trebaju biti pothlađivani tijekom 12–24 h na 32–34°C. **Osnovno održavanje života djece –** Spašavatelj-laik ili jedan spašavatelj koji je nazočan kardiorespiratornom arestu djeteta započinje reanimaciju s 5 udaha i nastavlja s omjerom 30:2 kao kod osnovnog održavanja života odraslih. Dva ili više spašavatelja s dužnošću da reagiraju primjenjivat će omjer 15:2 u djece do početka puberteta. **Napredno održavanje života djece –** Pri uporabi manualnog defibrilatora za prvi i za sljedeće električne šokove treba koristiti energiju od 4 J/kg (bifaznog ili monofaznog oblika vala). Adrenalin treba primijeniti intravenski ili intraosealno u dozi od 10 μg/kg (0,01 mg/kg) i ponavljati svake 3 – 5 min. **Održavanje života novorođenčadi –** Zaštititi novorođenče od gubitka topline. Standardna reanimacija u rađaonici provodi se 100%-tnim kisikom. Sukcija mekonija iz nosa i usta novorođenčeta prije rođenja njegovih prsa (intrapartalna sukcija) nije učinkovita i više se ne preporučuje.

Descriptors: Cardiopulmonary resuscitation – standards, methods; Electric countershock – standards, methods; Heart arrest – therapy; Advanced cardiac life support; Practice guidelines

Summary. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005 summary: Adult basic life support – The ratio of compressions to ventilations is 30:2 for all adult victims of cardiac arrest. **Automated external defibrillation** – A single defibrillatory shock is delivered, immediately followed by two minutes of uninterrupted CPR. **Adult advanced life support** – In out-of-hospital cardiac arrest attended, but unwitnessed, by healthcare professionals equipped with manual defibrillators, give CPR for 2 minutes before defibrillation. The recommended initial energy for biphasic defibrillators is 150–200 J, for second and subsequent shocks is 150–360 J. The recommended energy when using a monophasic defibrillator is 360 J for both the initial and subsequent shocks. Rhythm checks must be brief, and pulse cheks undertaken only if an organised rhythm is observed. Adrenaline is given 1 mg i.v. as soon as intravenous access is obtained, and repeated every 3–5 min thereafter until return of spontaneous circulation is achieved. Consider thrombolytic therapy when cardiac arrest is thought to be due to proven or suspected pulmonary embolus. Unconscious adult patinets, with spontaneous circulation, after out-of-hospital VF cardiac arrest should be cooled to 32–34°C for 12–24 hours. **Paediatric basic life support –** Lay rescuers or lone rescuers witnessing paediatric cardiac arrest will start with 5 rescue breaths and continue with the 30:2 ratio as thaught in adult BLS. Two or more rescuers with a duty to respond will use the 15:2 ration in a child up to the onset of puberty. **Paediatric advanced life support –** When using a manual defibrillator, a dose of 4 J/kg (biphasic or monophasic waveform) should be used for the first and subsequent shocks. Adrenaline iv. or i.o. should be given at the dose of 10 μg/kg (0.01 mg/kg) and repeated every 3–5 minutes. **Neonatal life support –** Protect the newborn from heat loss. Standard resuscitation in delivery room should be made with 100% oxygen. Suctioning meconium from the baby's nose and mouth before delivery of the baby's chest (intrapartum suctioning) is not useful and no longer recommended.

Liječ Vjesn 2006;128:3–12

*** Klinika za unutrašnje bolesti, KBC Zagreb** (Silvija Hunyadi-Antičević, dr. med.; dr. sc. Ivan Gornik, dr. med.); **Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, KBC Zagreb** (Željko Čolak, dr. med.); **Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb** (Boris Filipović-Grčić, dr. med.); **Klinika za neurologiju, KBC Zagreb** (Zdravka Poljaković, dr. med.); **Klinika za otorinolaringologiju, KBC Zagreb** (Ines Lojna-Funtak, dr. med.); **Ustanova za hitnu medicinsku pomoć Zagreb** (Ingrid Bošan-Kilibarda, dr. med.; Aleksandar Schnapp, dr. med.; Branka Tomljanović, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. S. Hunyadi-Antičević, Hrvatsko društvo za reanimatologiju Hrvatskoga liječničkog zbora, Šubićeva 9, 10 000 Zagreb

Primljeno 3. siječnja 2006., prihvaćeno 10. siječnja 2006.

1. UVOD

Prošlo je pet godina od izdavanja preporuka za kardiopulmonalnu reanimaciju »Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation (CPR) and Emergency Cardiovascular Care (ECC)«.[1]

Europsko vijeće za reanimatologiju [European Resuscitation Council (ERC)] na tom je dokumentu baziralo svoje upute za reanimaciju.[2–7]

Znanost o reanimaciji neprestano se razvija te se kliničke smjernice moraju redovito obnavljati u skladu s novim dostignućima i tako upućivati zdravstvene djelatnike na najbolju kliničku praksu. U razdoblju unutar svakih pet godina, nakon kojih se obavljaju značajnije revizije smjernica, privremene savjetodavne tvrdnje služe informiranju zdravstvenih djelatnika o novim terapijskim mogućnostima koje bi mogle značajno utjecati na ishod liječenja.

1.1. Hrvatsko društvo za reanimatologiju Hrvatskoga liječničkog zbora

Hrvatsko društvo za reanimatologiju Hrvatskoga liječničkog zbora jedan je od 22 punopravna člana Europskog vijeća za reanimatologiju (ERC). Od svog osnutka 2002. godine naše društvo provodi edukaciju iz kardiopulmonalne reanimacije (KPR) za zdravstvene djelatnike i jedino je stručno društvo u Hrvatskoj koje je od ERC-a opunomoćeno za prevođenje, prilagođavanje i primjenu njihovih smjernica u našoj zemlji. Stoga ovaj pregled najnovijih smjernica iz kardiopulmonalne reanimacije 2005. godine na hrvatskom jeziku, odmah nakon njihova objavljivanja, pruža našim liječnicima mogućnost da putem nacionalnoga stručnog časopisa budu upoznati s najvažnijim promjenama te da ih što prije mogu početi primjenjivati u svojoj svakodnevnoj kliničkoj praksi. Uz ovaj tekst priložena je džepna kartica s najvažnijim algoritmima osnovnog i naprednog oživljavanja odraslih i djece, kao i s pregledom najčešće davanih lijekova u reanimaciji i zbrinjavanju hitnog bolesnika. Naše društvo uskoro će objaviti i prijevod džepnog izdanja smjernica ERC-a, dok će polaznicima tečajeva iz kardiopulmonalne reanimacije biti dostupni priručnici na hrvatskom jeziku, kao i ostali edukacijski materijali. Detalji o datumima tečajeva, kao i ostale korisne informacije mogu se naći na našoj web stranici *www.crorc.org*.

1.2. Znanstveni konsenzus

Međunarodna organizacija »International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR)« osnovana je 1993. godine. Njezina se zadaća sastoji u tome da identificira i u cijelosti sagleda međunarodne znanstvene dosege koji se odnose na kardiopulmonalnu reanimaciju te da ponudi konsenzus u svezi s preporukama za liječenje. Proces najnovije revizije smjernica za reanimaciju počeo je 2003. godine kada su predstavnici ILCOR-a definirali teme koje su zahtijevale evaluaciju dokaza, te su imenovali međunarodne stručnjake za njihovu reviziju. Da bi se osigurao konzistentan i temeljit pristup, izrađen je radni predložak koji sadržava upute razrađene korak po korak kako bi se stručnjacima olakšalo dokumentiranje pregledane literature, evaluacija različitih studija, određivanje razine dokaza i stvaranje preporuka. Sveukupno je 281 stručnjak obradio 403 radna predloška s 276 naslova. Ukupno je 380 ljudi iz 18 zemalja prisustvovalo je međunarodnoj konferenciji »International Consensus Conference on ECC and CPR Science with Treatment Recommendations (C2005)« koja se održala u Dallasu u siječnju 2005. godine. Znanstveni stavovi i preporuke za liječenje prihvaćeni su od sudionika konferencije te su objavljeni kao »2005 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations (CoSTR)«.[8–11]

1.3. Od znanosti do smjernica

Organizacije za reanimatologiju koje djeluju u okviru ILCOR-a objavljuju zasebne preporuke za reanimaciju u skladu sa znanstvenim postavkama sadržanima u konsenzusu, koje također podrazumijevaju geografske, ekonomske i sistemske razlike u praksi kao i dostupnost medicinske opreme i lijekova. »Smjernice za reanimaciju ERC-a 2005« izvedene su iz gore navedenog CoSTR dokumenta, a ujedno predstavljaju i konsenzus članova Izvršnog odbora ERC-a. Navedeni odbor smatra ove nove preporuke najučinkovitijim intervencijama koje se ujedno i lako usvajaju, a koje su bazirane na sadašnjim znanstvenim dostignućima, istraživanjima i iskustvima. Neizbježno je, čak i u granicama Europe da će razlike u raspoloživosti lijekova, opreme i osoblja, zahtijevati određene prilagodbe ovih uputa na lokalnoj, regionalnoj i nacionalnoj razini.[12]

1.4. Lanac preživljavanja

Aktivnosti koje pridonose preživljavanju osoba s iznenadnim kardijalnim arestom definirane su pojmom »lanac preživljavanja«. Prijašnji »lanac preživljavanja« sastojao se od ranog prepoznavanja hitnog stanja i zvanja hitne medicinske pomoći, ranog započinjanja kardiopulmonalne reanimacije, rane defibrilacije i ranog započinjanja naprednih mjera održavanja života. Lanac preživljavanja kod novoro-



Slika 1. *Lanac preživljavanja*

đenčadi i djece podrazumijeva prevenciju stanja koja mogu dovesti do kardiopulmonalnog aresta, rano započinjanje kardiopulmonalne reanimacije, rano zvanje hitne medicinske pomoći i rano započinjanje naprednih mjera održavanja života. U bolnicama je značenje ranog prepoznavanja kritično bolesnog pacijenta i pozivanje hitnoga medicinskog tima već dobro prihvaćeno. Prijašnje smjernice za reanimaciju nisu pružale dovoljno informacija o liječenju bolesnika tijekom postreanimacijske faze. Postoje značajne razlike u načinu liječenja komatoznih bolesnika koji su preživjeli kardijalni arest, u prvih nekoliko sati, kao i u prvih nekoliko dana nakon što je uspostavljena spontana cirkulacija. Razlike u načinu liječenja među bolnicama u ovoj fazi mogu objasniti određene varijabilnosti i u ishodu liječenja nakon kardijalnog aresta.

Važnost prepoznavanja kritičnog stanja i /ili angine pektoris te prevencija kardijalnog aresta (unutar ili izvan bolnice) i postreanimacijsko liječenje istaknuti su uvođenjem tih elemenata u ovaj novi »lanac preživljavanja« sastavljen od četiri prstena (Slika 1). Prvi prsten upozorava na važnost prepoznavanja rizika od nastanka kardijalnog aresta kod pojedinih osoba i pozivanja stručne pomoći s namjerom da se ranim započinjanjem liječenja arest spriječi. Dva središnja prstena prikazuju povezanost KPR-a i defibrilacije kao osnovnih komponenata rane reanimacije u namjeri da se ponovno uspostavi život. Posljednji prsten, postreanimacijsko liječenje, upućuje na održavanje funkcija, posebice funkcije mozga i srca.

1.5. Univerzalni algoritam

Algoritmi za osnovne i napredne mjere održavanja života u djece i odraslih izmijenjeni su u skladu s preporukama ERC-a. Naročito se težilo tomu da algoritmi budu što jednostavniji te prikladni za reanimaciju u različitim okolnostima. KPR započinjemo ako je osoba bez svijesti ili ne reagira te ne diše normalno (zanemarujući rijetke povremene uzdahe). Isti odnos kompresije prsnog koša i ventilacije u omjeru **30:2** primjenjuje se ako jedna osoba izvodi reanimaciju odrasle osobe ili djeteta (isključujući novorođenčad) u izvanbolničkim uvjetima, što vrijedi i za sve kardiopulmonalne reanimacije odraslih osoba. Taj jedinstveni odnos kompresije prsnog koša i ventilacije preporučuje se da bi se olakšalo učenje i zadržavanje vještine te povećao broj kompresija, a smanjilo njihovo prekidanje.

Nakon što je priključen defibrilator, ako se radi o ritmu koji se defibrilira, izvodi se samo jedna defibrilacija. Neovisno o tome koji smo ritam dobili, nastavlja se s vanjskom masažom srca i kompresijama (u trajanju od 2 minute, omjer kompresija-ventilacija 30:2) odmah nakon defibrilacije, s ciljem skraćivanja vremena »bez cirkulacije«. Mjere naprednog održavanja života predstavljene su u središnjem okviru algoritma. Nakon što je dišni put osiguran trahealnim tubusom, laringalnom maskom ili Combitubeom, za vrijeme kompresija izvodi se kontinuirana ventilacija frekvencije 8–10/min bez pauze za vrijeme kompresija.

1.6. Kvaliteta kardiopulmonalne reanimacije

Prekidi kompresija prsnog koša moraju se svesti na najmanju moguću mjeru. Nakon prekida kompresija protok kroz koronarne krvne žile značajno se smanji, s ponovnim započinjanjem kompresija prsnog koša potrebno je nekoliko kompresija prije nego se koronarni protok vrati na prijašnju razinu. Noviji podaci upućuju na to da se kompresija prsnog koša vrlo često nepotrebno zaustavlja i u bolničkim i u izvanbolničkim uvjetima. Instruktori reanimacije moraju upozoravati na važnost kontinuiranih kompresija prsnog koša.

1.7. Sažetak novih smjernica

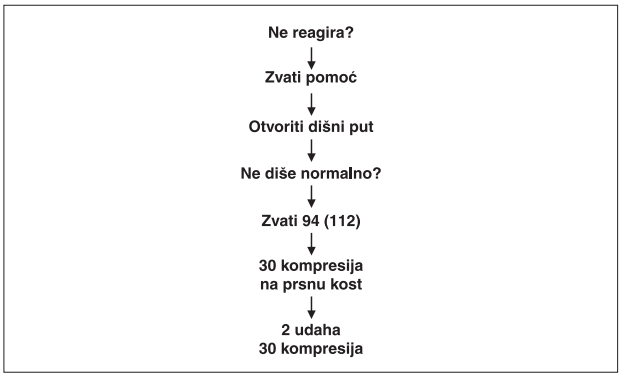
Cilj ovih novih smjernica je poboljšati kliničku praksu u reanimaciji, s krajnjim ciljem poboljšanja ishoda kardijalnog aresta.

Univerzalni omjer od 30 kompresija i 2 ventilacije smanjiti će broj prekida kompresija prsnog koša i vjerojatnost hiperventilacije, pojednostavniti će učenje i poboljšati zadržavanje vještine. Strategija samo jedne defibrilacije skratit će vrijeme »bez cirkulacije«.

2. NAJVAŽNIJE PROMJENE U OSNOVNOM ODRŽAVANJU ŽIVOTA ODRASLIH

Svrha je ovih promjena pojednostavnjenje postupaka osnovnog održavanja života.

- Odluka o započinjanju reanimacije sada se donosi kada je unesrećeni bez svijesti i ne diše normalno. Postupak provjere disanja sastoji se od otvaranja dišnog puta zabacivanjem glave i podizanjem donje čeljusti te osluškivanjem šuma disanja, gledanjem odizanja prsnog koša i osjećanjem strujanja zraka na svom obrazu. Cijeli postupak ukupno traje do 10 sekundi. Ovdje je provjera pulsa izostavljena stoga što se smatra nepouzdanom, i za laike, i za medicinsko osoblje.
- Kod izvođenja vanjske masaže srca ruke smještamo na prsni koš tako da korijen dlana jedne ruke položimo na sredinu prsnog koša te ga prekrijemo dlanom druge ruke. Ova je metoda jednako učinkovita kao i metoda orijentacije po rebrenom luku, no brža je i jednostavnija. Sama se tehnika izvođenja masaže ne mijenja (frekvencija 100/min, dubina kompresije je 4–5 cm).
- Duljina upuhivanja sada iznosi 1 sekundu, no iako je trajanje upuhivanja skraćeno, treba izbjegavati brzo i snažno upuhivanje. I dalje je od iznimne važnosti pravilan položaj glave unesrećenog, odnosno pravilno otvaranje dišnog puta.
- Omjer izvođenja vanjske masaže srca i umjetnog disanja kod odraslih je **30:2**. Omjer se temelji na matematičkome modelu i na rezultatima istraživanja na životinjama. Time se kvalitetno i kontinuirano održava cirkulacija te adekvatna oksigenacija unesrećenoga. Spomenuti se omjer izvođenja vanjske masaže srca i umjetnog disanja primjenjuje i kod reanimacije djece koju provode laici.
- Pri započinjanju kardiopulmonalne reanimacije odraslih izostavljaju se dva početna udaha te se započinje s vanjskom masažom srca (30 kompresija na prsni koš). Naglašava se važnost vanjske masaže srca stoga što dokazi upućuju na to da u izvanbolničkim uvjetima kod kardiopul-



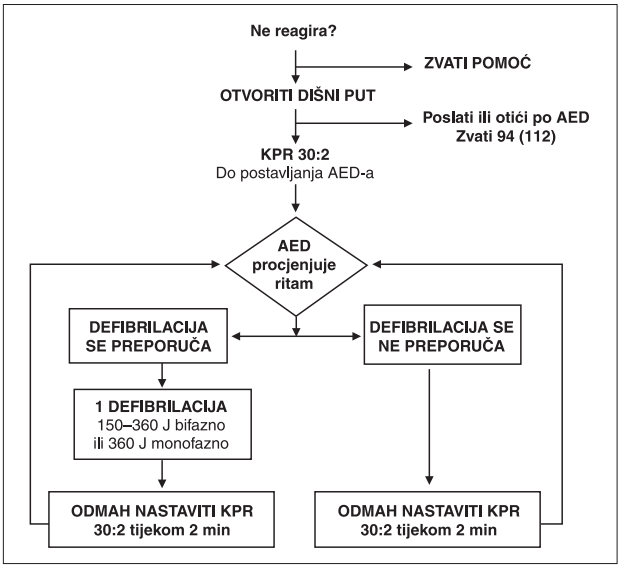
Slika 2. *Osnovno održavanje života odraslih (Basic Life Support-BLS)*

monalnog aresta bez svjedoka razdoblje izvođenja vanjske masaže srca prije defibrilacije može poboljšati preživljenje.

3. NAJVAŽNIJE PROMJENE U UPORABI AUTOMATSKIH VANJSKIH DEFIBRILATORA (*Automated External Defibrillator* – AED)

• Program defibrilacije dostupne javnosti (Public Access Defibrilation-PAD) preporučuje se na mjestima gdje se kardijalni arest dogodi češće nego jednom u dvije godine. Defibrilacija je postupak izbora u liječenju kardijalnog aresta u većini slučajeva. Zbog jednostavnosti uporabe AED-a svaki je pojedinac u blizini potencijalni spašavatelj.

• Defibrilacija se sada izvodi pojedinačno a ne u sljedovima po tri. Energija defibrilacije iznosi najmanje 150 J kod bifaznih te 360 J kod monofaznih defibrilatora. Odmah nakon defibrilacije slijede 2 minute kardiopulmonalne reanimacije bez prekida, stoga se tijekom toga razdoblja odgađa provjera ritma, pulsa i ostalih znakova života. Defibrilacija i kardiopulmonalna reanimacija nastavljaju se naizmjenično do dolaska stručne pomoći, uspostave normalnog disanja ili iscrpljenosti spašavatelja.

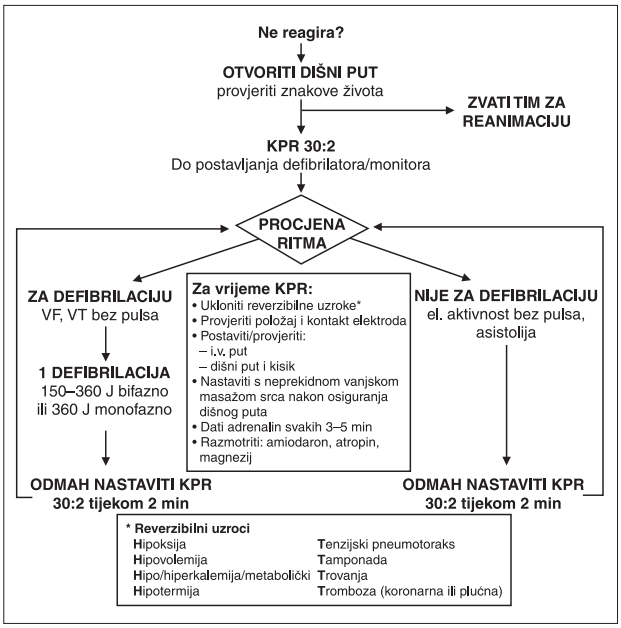


Slika 3. *Uporaba automatskih vanjskih defibrilatora (AED)*

4. NAJVAŽNIJE PROMJENE U NAPREDNOM ODRŽAVANJU ŽIVOTA ODRASLIH

Nove smjernice naprednog održavanja života odraslih (ALS) Europskog vijeća za reanimatologiju objavljene 2005. godine sadržavaju neke važne promjene posebno kada se govori o naglašavanju važnosti provođenja učinkovitog i neprekidnog KPR-a, odnosno vanjske masaže srca i umjetnog disanja u omjeru **30:2** tijekom 2 minute; odnosu vanjske masaže srca i umjetnog disanja prema defibrilaciji; odabiru količine električne energije prve i sljedećih defibrilacija prema tome da li se rabi monofazni ili bifazni defibrilator, odnosno o kakvom obliku vala defibrilacije se radi kod određenoga bifaznog defibrilatora.

Ujedno je promijenjen i pristup prema bolesniku s kardiorespiratornim arestom u izvanbolničkim uvjetima. Donesene su i nove preporuke koje upućuju na postupke i indikacije za davanje adrenalina, amiodarona, bikarbonata i trombolitičke terapije kod kardiorespiratornog aresta, kao i za održavanje blage hipotermije kod besvjesnih pacijenata sa spontanom cirkulacijom nakon kardiorespiratornog aresta u izvanbolničkim uvjetima.



Slika 4. *Napredno održavanje života odraslih (Advanced Life Support-ALS)*

4.1. KPR prije defibrilacije

• Uspjeh defibrilacije opada dramatično s protjecanjem vremena, za svaku minutu odgode defibrilacije (bez KPR) preživljavanje se smanjuje za 7–10%. Iako je u prethodnim smjernicama bila preporučena trenutačna neodgodiva defibrilacija za sve ritmove za koje je indicirana, nedavni dokazi upućuju na to da period KPR-a prije defibrilacije može biti koristan kod dugotrajnog aresta. U kliničkim studijama u kojima je vrijeme do početka KPR-a bilo duže od 4 do 5 minuta, uz provođenje KPR-a (»paramedikusi« – liječnici hitne medicinske pomoći) tijekom 1,5–3 minute prije defibrilacije, preživljavanje nakon otpusta iz bolnice se povećalo kod odraslih s ventrikularnom fibrilacijom (VF) ili ventrikularnom tahikardijom (VT) u izvanbolničkim uvjetima u odnosu na one kod kojih se defibrilacija izvršila odmah. Nije moguće ekstrapolirati ishode postignute u slučaju kad KPR-a provode »paramedikusi« – liječnici hitne medicinske pomoći (što uključuje intubaciju i dostavu 100% kisika) s onima koje mogu postići laici provodeći KPR relativno slabije kvalitete s umjetnim disanjem usta na usta.

Prema tome, ako se u izvanbolničkim uvjetima zatekne pacijent u kardiorespiratornom arestu, zdravstveni djelatnici-profesionalci (u Hrvatskoj najčešće timovi hitne medicinske pomoći) prvo moraju dvije minute provoditi vanjsku masažu srca i umjetno disanje u omjeru **30:2** (otprilike 5 ciklusa 30:2) pa tek onda pristupiti izvođenju defibrilacije.

• Izuzetak je situacija u kojoj pacijent doživi kardiorespiratorni arest pred timom hitne medicinske pomoći, kada je indicirana neodgodiva defibrilacija ako se radi o ritmovima koji se defibriliraju (VF/VT bez palpabilnog pulsa).

• Nema dokaza koji podupiru ili pobijaju provođenje KPR-a prije defibrilacije kod kardijalnog aresta u bolnici pa ostaje preporuka da je kod aresta s VF/VT bez palpabilnog

pulsa u bolnici, defibrilaciju potrebno izvesti što je moguće prije.

4.2. Postupak defibrilacije

Odnos vanjske masaže i umjetnog disanja i provođenje defibrilacije te odabir energije defibrilacije također su doživjeli promjene u novim smjernicama.

• VF/VT bez palpabilnog pulsa defibriliraju se jednim električnim šokom nakon čega odmah slijedi KPR tijekom dvije minute bez prethodne provjere ritma i pulsa.Tek nakon isteka te dvije minute kratko se provjerava ritam i ako VF/VT bez palpabilnog pulsa i dalje perzistira, ponovno se defibrilira nakon čega mora odmah slijediti KPR tijekom dvije minute.

Ovakve preporuke ističu važnost neprekidne i učinkovite vanjske masaže srca i umjetnog disanja. Naime, tijekom liječenja VF/VT zdravstveni djelatnik mora provoditi učinkovitu koordinaciju između postupaka KPR-a i defibrilacije. Kada VF traje dulje od nekoliko minuta, srčani mišić ostaje bez kisika i metaboličkih tvari. Kratki period vanjske masaže srca nakon defibrilacije dopremit će kisik i energente te povećati vjerojatnost uspostave djelotvornog ritma. Analiziranjem oblika valova VF koji su karakteristični za uspješnost defibrilacije pokazalo se da što je period između KPR-a i defibrilacije kraći, to je vjerojatnije da će defibrilacija biti uspješna. Smanjenje intervala između KPR-a i defibrilacije čak i za nekoliko sekundi može povećati vjerojatnost uspješnosti električnog šoka. Kod protokola od tri električna šoka iz smjernica iz godine 2000. pri uporabi AED-a postojalo je signifikantno prekidanje KPR-a zbog analize ritma. Zabilježene su odgode sve do 37 sekundi između davanja električnog šoka i ponovnog započinjanja vanjske masaže srca. Neuspjeh od 90% pri pokušaju da se prvim električnim šokom bifaznih valova VF kardiovertira upućuje na to da je vjerojatnija potreba za periodom KPR-a negoli za daljnjom defibrilacijom. To znači da se odmah nakon prve defibrilacije bez provjere ritma ili palpacije pulsa nastavlja s KPR-om (30 masaža : 2 udaha) tijekom 2 minute prije negoli se defibrilira drugi put (ako je indicirano). Čak i kada je pokušaj defibrilacije bio uspješan u uspostavljanju djelotvornog ritma, vrlo rijetko će puls biti odmah palpabilan nakon defibrilacije, a gubljenje vremena na palpaciju pulsa će dalje kompromitirati miokard ako djelotvorni ritam nije uspostavljen. Ako je djelotvorni ritam uspostavljen, vanjska masaža srca ne povećava rizik od povratka VF-a. Kod postdefibrilacijske asistolije vanjska masaža srca može proizvesti VF. Strategija jednog električnog šoka odnosi se i na monofazne i na bifazne defibrilatore.

• Električna energija prvog šoka defibrilacije kod bifaznih defibrilatora iznosi 150–200 J, a svih sljedećih 150–360 J. Kod monofaznih defibrilatora defibrilira se uvijek energijom od 360 J.

Učinkovitost prvog električnog šoka za VF/VT produljenog trajanja veća je kod bifaznog negoli kod monofaznog oblika vala pa se zato bifazni val preporučuje kada god je to moguće.

Zbog manje učinkovitosti monofaznih u odnosu na bifazne oblike valova defibrilacije, preporučena količina energije defibrilacije kod isporuke prvog električnog šoka i svih slijedećih za monofazne defibrilatore je zato 360 J. Početna energija bifaznog električnog šoka ne smije biti manja od 120 J za prigušeno sinusni val (*RLB**), odnosno 150 J za odsječeno eksponencijalni val (*BTE**). Idealno, početna energija bifaznog šoka trebala bi biti najmanje 150 J za sve oblike valova. Proizvođači moraju na prednjoj strani bifaznog aparata navesti opseg učinkovitih razina energije za taj oblik vala. Ako one nisu navedene, rabi se energija od 200 J za prvi električni šok. Energija od 200 J je odabrana zato što pada unutar preporučenog opsega izabranih učinkovitih razina energije za prvi i sljedeće bifazne šokove, a može ga proizvesti svaki danas dostupan bifazni defibrilator. To nije idealna nego konsenzusom utvrđena razina energije. Ako je bifazni aparat jasno deklariranih svojstava, a korisnik upoznat s njegovom kliničkom primjenom, razina energije može biti i manja (150–200 J). Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se čvrsto utvrdio najprikladniji početni opseg energije i za monofazne i za bifazne defibrilatore. Ako je početni bifazni električni šok bio neuspješan, isplatilo bi se drugu i sljedeće defibrilacije provesti s višom razinom energije. Usprkos tomu nema dokaza koji bi podupirali protokol s fiksnom ili rastućom energijom. Obje su strategije prihvatljive. Ako korisnik ne zna učinkoviti opseg razina energije bifaznog aparata, a energija od 200 J se već primjenila za prvi električni šok, za drugi ili sljedeće može se primijeniti bilo ista ili viša razina energije ovisno o mogućnostima aparata.

4.3. Fina ventrikularna fibrilacija

Ako postoji nedoumica o tome radi li se o finoj VF, ili asistoliji, defibrilacija se ne izvodi već se nastavlja provoditi učinkovita vanjska masaža srca i umjetno disanje. Fina VF koju je teško razlikovati od asistolije neće se uspješno defibrilirati, dok dobro izvođenje KPR-a može povećati amplitudu i frekvenciju fibrilacije te pospješiti mogućnost uspješne defibrilacije i konvertiranje u djelotvorni ritam. Pokušaji defibrilacije fine VF pospješit će ozljeđivanje srčanog mišića bilo direktno utjecajem struje bilo indirektno prekidima protoka krvi kroz koronarne arterije.

4.4. Adrenalin i vazopresin

Adrenalin i dalje ostaje lijek izbora u kardijalnom arestu bez obzira na postojeći ritam. Daje se u intervalima od 3 do 5 minuta i dozi od 1mg iv. sve dok se ne uspostavi djelotvorni ritam.

• Kod postojane VF/VT bez palpabilnog pulsa daje se nakon 2. defibrilacije, za vrijeme provođenja KPR-a tijekom dvije minute kada se kratkom procjenom ritma utvrdilo da VF/VT bez palpabilnog pulsa i dalje perzistira, neposredno prije 3. defibrilacije. Davanje adrenalina neposredno prije 3. defibrilacije nakon koje ponovno slijedi KPR, omogućit će da on procirkulira brže. Adrenalin se u slučaju indikacije ponavlja dalje u svakom drugom ciklusu, i to uvijek neposredno prije defibrilacije.

• Kod električne aktivnosti bez pulsa (engl. pulseless electric activity, PEA) ili asistolije adrenalin se daje čim se uspostavi venski put i ponavlja se svake 3–5 minuta sve dok ne dođe do uspostave spontane cirkulacije.

Usprkos široko raširenoj uporabi adrenalina tijekom reanimacije i nekoliko studija koje uključuju vazopresin, nema placebom kontrolirane studije koja pokazuje da rutinska uporaba bilo kojeg vazopresora u bilo kojem stupnju kardijalnog aresta kod ljudi povećava preživljavanje nakon otpusta iz bolnice. Trenutačni dokazi nisu dovoljni da podupru ili ospore rutinsku uporabu bilo kojeg određenog lijeka ili slijeda lijekova. Usprkos nedostatku podataka za ljude, rutinska se uporaba adrenalina i dalje preporučuje, temeljeno uglavnom na životinjskim podacima. Alfa-adrenergično djelovanje adrenalina izaziva vazokonstrikciju, što povisuje tlak perfuzije miokarda i mozga. Veći koronarni protok krvi

povećava frekvenciju valova VF i trebao bi povećati šansu za uspostavljanje cirkulacije pri pokušaju defibrilacije. Optimalno trajanje KPR-a i broj defibrilacija prije davanja lijekova nisu poznati. Na temelju konsenzusa eksperata, kada VF/VT traje i nakon druge defibrilacije daje se adrenalin koji se ponavlja svakih 3–5 minuta (svaki drugi ciklus) tijekom kardijalnog aresta.

• Nedavne metaanalize pet randomiziranih studija ne pokazuju statistički značajnu razliku između vazopresina i adrenalina za uspostavu spontane cirkulacije, smrti unutar 24 sata ili smrti prije otpusta iz bolnice. Podskupina analizirana na temelju inicijalnog srčanog ritma nije pokazala nikakvu statistički značajnu razliku u odnosu na smrt prije otpusta iz bolnice. Usprkos izostanku placebom kontroliranih studija, adrenalin je standardni vazopresor u kardijalnom arestu. Nedovoljno je dokaza koji podupiru ili osporavaju upotrebu vazopresina kao alternative ili u kombinaciji s adrenalinom u bilo kojem ritmu kardijalnog aresta. Zbog toga adrenalin i dalje ostaje primarni vazopresor za liječenje svih ritmova u kardijalnom arestu.

4.5. Amiodaron, atropin i bikarbonat

• Kada VF/VT perzistira i nakon 3. defibrilacije daje se 300 mg amiodarona iv. u bolusu, i to neposredno prije 4. defibrilacije nakon koje ponovno slijedi KPR, što će omogućiti da lijek bolje procirkulira. Nema dokaza da rutinsko davanje bilo kojeg antiaritmika tijekom kardijalnog aresta u ljudi povećava preživljenje do otpusta iz bolnice. U usporedbi s placebom i lidokainom, amiodaron kod VF refraktornog na defibrilaciju kratkotrajno poboljšava ishod preživljavanja do primitka u bolnicu. U ovim studijama antiaritmici su davani ako je VF/VT trajala nakon najmanje tri defibrilacije; međutim oni su davani kod strategije tri šoka u slijedu. Nema podataka o uporabi amiodarona kod refraktorne VF/VT kada se primjenjuje jedna defibrilacija. Na temelju konsenzusa eksperata, ako VF/VT traje nakon tri defibrilacije, amiodaron se daje intravenski u bolusu od 300 mg. Sljedeća doza od 150 mg može se dati kod povratne ili refraktorne VF/VT praćena infuzijom od 900 mg tijekom 24 sata. Lidokain 1mg/kg može se dati kao alternativa kada nema amiodarona, ali ne i nakon amiodarona. Ne smije se prijeći ukupna doza lidokaina od 3 mg/kg tijekom prvog sata.

• Asistolija je stanje koje se može pogoršati ili kojemu može prethoditi previsok vagalni tonus što se teoretski može poništiti vagolitičkim lijekovima. Zbog toga se usprkos nedostatku dokaza da njegovo davanje povećava preživljenje, kod asistolije ili spore PEA-e (frekvencija <60/min) daju 3 mg atropina i.v. (doza koja će izazvati maksimalnu vagalnu blokadu). Nakon dvije minute KPR-a ponovno se provjerava ritam.

• I u novim smjernicama ostaje naglasak na korekciji potencijalno reverzibilnih uzroka kardiorespiratornog aresta uz preporuku da se bikarbonati ne daju rutinski, posebno ne u izvanbolničkim uvjetima.

4.6. Slijed postupaka tijekom reanimacije

- **Ventrikularna fibrilacija/Ventrikularna tahikardija bez pulsa**

Kada se nakon druge defibrilacije i provedenog KPR započne s davanjem lijekova pravilan slijed je: lijek – defibrilacija – KPR – provjera ritma – lijek – defibrilacija – KPR – provjera ritma, uz naglasak da se KPR ne prekida zbog davanja lijekova. Kada se dvije minute nakon defibrilacije dobije organizirani ritam koji nije indicirano defibrilirati (uski i regularni kompleksi), palpira se puls. Provjera ritma mora biti kratka, a palpacija pulsa se izvodi samo ako se primjeti organizirani ritam. Kada se tijekom 2 min KPR-a primijeti organizirani ritam, vanjska masaža srca se ne prekida zbog palpacije pulsa osim ako bolesnik ne počne pokazivati znakove života koji upućuju na povrat spontane cirkulacije. Ako postoji ikakva nedoumica oko palpacije pulsa u prisutnosti organiziranog ritma, KPR se nastavlja. Nakon povratka spontane cirkulacije započinje se postreanimacijsko zbrinjavanje pacijenta.

- **Asistolija ili električna aktivnost bez pulsa**

Važno je odmah započeti KPR te provjeriti pravilnu poziciju elektroda i dati adrenalin svake 3–5 minuta čim se uspostavi venski put. KPR se ne prekida zbog provjera pozicije elektroda niti zbog davanja adrenalina. Dišni put se osigurava što je moguće prije da bi se vanjska masaža srca mogla provoditi bez prekidanja zbog ventilacije. Provjera ritma se obavlja svake dvije minute izvođenja KPR-a. Ako nema električne aktivnosti (asistolija) ili promjene na EKG-u, odmah se nastavlja KPR. Puls se palpira tek kada je prisutan organizirani ritam. Ako pulsa nema ili postoji ikakva nedoumica oko palpacije pulsa, KPR se nastavlja. Tijekom KPR-a provjera ritma i palpacija pulsa izvodi se samo ako se pojave znakovi života. Kada kod bolesnika dođe do povratka spontane cirkulacije, započinje se postreanimacijsko zbrinjavanje.

Kad god se postavi dijagnoza asistolije, treba pažljivo pregledati EKG tražeći P-valove jer takvo stanje može reagirati na električnu stimulaciju srca. Nema koristi od električne stimulacije srca kod prave asistolije.

4.7. Osiguranje dišnog puta

Kada se govori o osiguranju dišnog puta u kardiorespiratornom arestu, i dalje ostaje naglasak na endotrahealnoj intubaciji koju trebaju izvoditi vješti i uvježbani profesionalci s preporukom da to ne ometa istodobno izvođenje vanjske masaže srca. Osoblje uvježbano u naprednom zbrinjavanju dišnog puta treba laringoskopirati bez prekidanja vanjske masaže srca, a kratka stanka može biti potrebna za vrijeme dok tubus prolazi između glasnica. Alternativno, kako bi se izbjeglo prekidanje vanjske masaže, endotrahealna intubacija se može odgoditi do povratka spontane cirkulacije. Pokušaj endotrahealne intubacije ne smije trajati duže od 30 sekundi te ako se u tom vremenu ne intubira, ventilacija se nastavlja maskom i balonom. Nakon endotrahealne intubacije, provjerava se pozicija i fiksacija tubusa. Kod intubiranog bolesnika, vanjska masaža srca izvodi se frekvencijom od 100/min bez pauze za ventilaciju, a pluća se ventiliraju s 10 udaha u minuti. Bolesnika se ne smije hiperventilirati. Pauza kod vanjske masaže srca dovodi do znatnog pada tlaka koronarne perfuzije. Nastavljanjem masaže potrebno je određeno vrijeme za uspostavu prvobitnog tlaka koronarne perfuzije, pa zbog toga vanjska masaža neprekinuta ventilacijom dovodi do znatnog povišenja srednjeg tlaka koronarne perfuzije. Prihvatljive zamjene za osiguranje dišnog puta su Combitube, laringalna maska (LMA), ProSeal LMA ili laringalni tubus. Kada je jedno od ovih pomagala postavljeno, pokušava se kontinuirano izvoditi vanjska masaža srca bez prekidanja zbog ventilacije. Ako veliko propuštanje zraka izaziva neadekvatnu ventilaciju, vanjska masaža srca se mora prekidati kako bi se omogućila ventilacija (u omjeru 30 kompresija i 2 ventilacije).

4.8. Trombolitička terapija u kardijalnom arestu

Ako se pretpostavlja da je kardijalni arest uzrokovan plućnom embolijom, razumno je dati odmah trombolitičke lijekove. Na trombolizu treba pomišljati kod kardijalnog aresta odraslih nakon neuspješnih početnih pokušaja reanimacije bolesnika kod kojeg se sumnja na akutnu tromboembolijsku etiologiju. Provođenje KPR-a nije kontraindikacija za trombolizu. U tom slučaju treba imati na umu da bi se KPR trebao provoditi tijekom 60–90 minuta kada se daju trombolitički lijekovi.

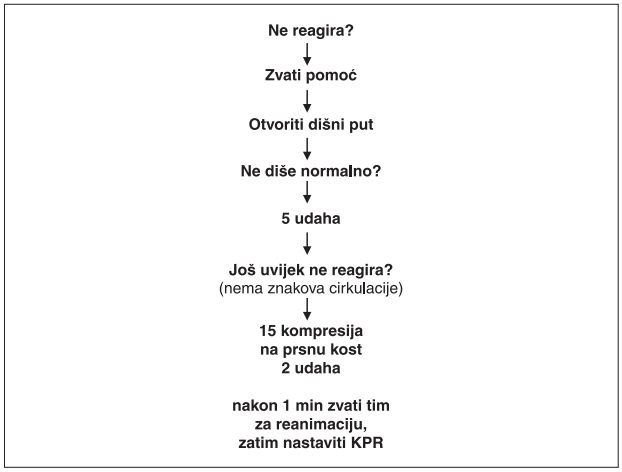
4.9. Postreanimacijsko zbrinjavanje – terapijska hipotermija

U postreanimacijskom zbrinjavanju odraslih pacijenata bez svijesti sa spontanom cirkulacijom nakon aresta u izvanbolničkim uvjetima preporučuje se izazivanje hipotermije od 32 do 34 °C tijekom 12–24 sata. Blaga hipotermija mogla bi imati pozitivan učinak i kod zbrinjavanja odraslih pacijenata bez svijesti sa spontanom cirkulacijom nakon asistolije/električne aktivnosti bez pulsa u izvanbolničkim uvjetima, kao i nakon aresta u bolnici.[13]

5. NAJVAŽNIJE PROMJENE U OSNOVNOM ODRŽAVANJU ŽIVOTA DJECE

Cilj revizije smjernica je pojednostavnjenje postupaka osnovnog održavanja života djece, temeljeno na saznanju da mnoga djeca ne budu reanimirana zbog straha spašavatelja da će im naškoditi jer se smjernice KPR djece razlikuju od onih za odrasle. Zato je glavno područje istraživanja temeljeno na provedivosti primjene istih smjernica za odrasle i djecu.

KPR koji provode očevici značajno poboljšava ishod, a postoje dokazi na pedijatrijskim životinjskim modelima kako samo vanjska masaža srca ili ventilacija s izdahnutim zrakom rezultira boljim ishodom nego kada se ne čini ništa. Iz toga slijedi da očevice treba poticati da započnu KPR, čak i ako ne slijede algoritam koji se specifično odnosi na djecu.



Slika 5. *Osnovno održavanje života djece (Basic Life Support-BLS)*

5.1. Definicije dobnih skupina

Dojenče je dijete mlađe od 1 godine. Dijete je između 1. godine života i puberteta.

• Nema jedinstvenih anatomskih ili fizioloških karakteristika koje bi razlikovale »dijete« od »odrasle« žrtve kao ni znanstvenih dokaza koje precizno identificiraju dobnu granicu od koje treba započeti s tehnikama koje se rabe kod odraslih. Podjela djece iznad i ispod 8 godina života je nepotrebna. Najlogičnije obilježje gornje dobne granice do koje se rabe pedijatrijske smjernice je početak puberteta, što je i fiziološki završetak djetinjstva. Neprikladno je i nepotrebno formalno utvrditi početak puberteta. Ako spašavatelj vjeruje da je žrtva dijete, treba provoditi pedijatrijske smjernice.

• Potrebno je, ipak, razlikovati dojenčad (ispod 1 godine života) i starije dijete jer postoji nekoliko važnih razlika između ove dvije skupine.

5.2. Omjer kompresija:ventilacija

• Spašavatelj-laik ili jedan spašavatelj koji je nazočan kardiorespiratornom arestu djeteta primjenjuje omjer 30 kompresija na prsnu kost : 2 ventilacije. Započinje se s 5 udaha i nastavlja s omjerom 30 kompresija : 2 ventilacije kao kod osnovnog održavanja života odraslih.

• Dva ili više spašavatelja s dužnošću da reagiraju primjenjivat će omjer 15:2 u djece do početka puberteta.

Omjer kompresija:ventilacija ovisi o tome je li nazočan jedan ili više spašavatelja. Spašavatelji-laici, obično educirani samo u tehnikama za jednu osobu, primjenjuju omjer 30 kompresija na prsnu kost : 2 ventilacije, što je jednako smjernicama za odrasle, a omogućava KPR djece s minimalnim dodatnim informacijama svakomu tko je educiran u tehnikama osnovnog održavanja života.

Postoje, međutim, jasne razlike između aresta odraslih koji je pretežito kardijalnog podrijetla i asfiktičnog aresta koji je najčešći kod djece, zbog čega je i različit algoritam opravdan za one čija je obveza odgovarati na pedijatrijske hitnoće. Ovu skupinu čine uglavnom zdravstveni djelatnici s dodatnom izobrazbom KPR-a djece. Stoga će dva ili više spašavatelja kojima je dužnost reagirati primjenjivati omjer 15 kompresija na prsnu kost : 2 ventilacije. Omjeri između 5:1 i 15:2 bili su istraživani na lutkama za reanimaciju, životinjskim i matematičkim modelima i iako nema dokaza koji podupiru prednost bilo kojeg omjera kod djece, sve je više pokazatelja da omjer 5:1 pruža nedovoljan broj kompresija. Sigurno je da nema opravdanja za dva različita omjera kod djece starije i mlađe od 8 godina, stoga je jedan omjer 15:2, u slučajevima kada je nazočno više spašavatelja kojima je dužnost da reagiraju, logično pojednostavnjenje.

Korist pojednostavnjenja ne bi postojala kada bi se spašavatelji-laici učili različitom omjeru koji bi primjenjivali ako ih je prisutno dvoje. No, i oni kojima je dužnost da reagiraju mogu primijeniti omjer 30:2 ako su sami, posebice ako ne postižu dovoljan broj kompresija zbog teškoća u izmjeni između ventilacije i kompresije.

5.3. Tehnika vanjske masaže srca

• Kod dojenčeta (<1 god.) tehnika vanjske masaže srca ostaje ista: masaža s 2 prsta za jednog spašavatelja ili 2 palca s obuhvaćanjem prsnoga koša za dva ili više spašavatelja. Iznad jedne godine života nema razlike u primjeni tehnike s jednom ili dvije ruke ovisno o izboru spašavatelja

Promjena definicije podjele prema dobi dopušta i pojednostavnjenje savjeta za vanjsku masažu srca. Određivanje mjesta kompresije kod dojenčeta je sada isto kao za stariju djecu jer postoje dokazi da dosadašnje smjernice mogu rezultirati kompresijama gornjeg dijela abdomena. Tehnika vanjske masaže srca kod dojenčeta ostaje ista: kompresija s dva prsta za jednog spašavatelja i tehnika dva palca s obuhvaćanjem prsnoga koša za dva ili više spašavatelja. Za stariju djecu nema razlike u tehnici vanjske masaže srca s jednom ili dvije ruke. Naglasak je na postizanju odgovarajuće

dubine kompresije s minimalnim prekidima koristeći se jednom ili dvjema rukama, prema izboru spašavatelja.

5.4. Automatski vanjski defibrilator

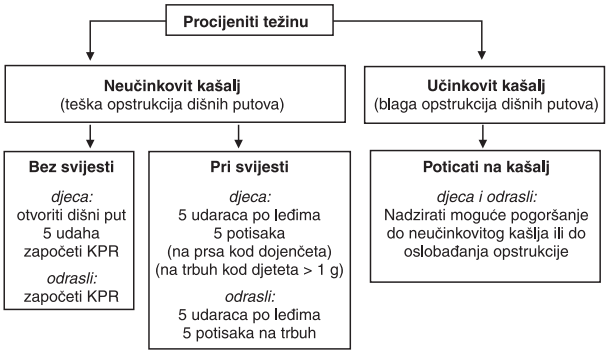
• Automatski vanjski defibrilator (AED) može se rabiti u djece iznad jedne godine života. Između 1. i 8. godine života preporučuje se primjena prigušnika izlazne energije defibrilatora.

Standardni AED-i su pogodni za primjenu kod djece starije od 8 godina. Kod djece u dobi između 1. i 8. godine rabe se posebne elektrode za djecu odnosno pedijatrijski način rada AED-a, ako je moguće. Ako to nije moguće, AED se rabi na uobičajeni način. Primjena AED-a se ne preporučuje kod djece mlađe od godine dana.

5.5. Opstrukcija dišnog puta stranim tijelom

Smjernice za postupanje u slučaju opstrukcije dišnog puta stranim tijelom kod djece su pojednostavnjene i sličnije postupku koji se primjenjuje kod odraslih.

• Za prekidanje opstrukcije dišnog puta stranim tijelom kod djeteta ili dojenčeta bez svijesti, primijeniti 5 udaha i ako nema odgovora, započeti vanjsku masažu srca bez daljnje provjere cirkulacije.



Slika 6. *Postupak kod stranog tijela u dišnom putu*

Algoritam iz Internacionalnih smjernica 2000. teško je naučiti, a zadržavanje znanja je oskudno. U novim smjernicama je algoritam opstrukcije dišnog puta stranim tijelom za djecu pojednostavnjen i doveden u bliski odnos s postupkom koji se primjenjuje kod odraslih. Cilj ovih promjena je poboljšati retenciju vještine i ohrabriti ljude koji bi se inače opirali provoditi potrebne postupke u slučaju opstrukcije dišnog puta stranim tijelom u djece.

Najvažnija razlika u odnosu na algoritam odraslih je da se pritisci na trbušnu stijenku ne rabi u postupku kod gušenja dojenčadi. Iako pritisci na trbušnu stijenku uzrokuju ozljede u svim dobnim skupinama, taj je rizik veći u dojenčadi i mlađe djece jer vodoravni položaj rebara omogućuje veću izloženost abdominalnih organa traumi. Zbog tog razloga je postupak kod opstrukcije dišnog puta stranim tijelom različit za dojenčad i djecu.

6. NAJVAŽNIJE PROMJENE U NAPREDNOM ODRŽAVANJU ŽIVOTA DJECE

6.1. Osiguranje dišnog puta

Laringalna se maska od strane iskusna spašavatelja može iskoristiti kao početni način osiguranja dišnog puta. U bolničkim se uvjetima može, pod posebnim okolnostima (primjerice uz slabu rastegljivost pluća, visok otpor prolasku zraka ili velik gubitak zraka kroz glotis) za osiguranje dišnog puta koristiti endotrahealni tubus sa zračnim jastukom. Inflacijski tlak zračnog jastuka treba redovito nadzirati i mora uvijek biti ispod 20 cm H_2O.

Primjena laringalne maske zahtijeva stanovito iskustvo spašavatelja jer se još uvijek ne rabi u većoj mjeri u pedijatriji. Laringalna maska može biti posebice korisna u slučajevima opstruktivnih malformacija gornjih dišnih putova. No, njezina primjena ne osigurava bolesnika od aspiracije sekreta ili želučanog sadržaja u dišni put. U usporedbi s odraslima u djece je veća učestalost komplikacija pri primjeni laringalne maske, pa je potreban poseban nadzor pri njezinoj uporabi.

6.2. Hiperventilacija

• Hiperventilacija za vrijeme kardijalnog aresta je opasna. Optimalnim volumenom udaha treba postizati umjereno dizanje prsnog koša.

Često se pri KPR-u žrtva izvrgne ekscesivnoj ventilaciji, što može biti štetno. Hiperventilacija dovodi do povišenja intratorakalnog tlaka i smanjenja cerebralne i koronarne perfuzije. To rezultira nižim stopama preživljavanja odraslih i životinja. Optimalnim volumenom udaha treba postizati umjereno dizanje prsnog koša, i to 12–20 puta u minuti, bez prekida vanjske masaže srca.

6.3. Postupak defibrilacije

• Pri uporabi manualnog defibrilatora za prvi kao i za sljedeće električne šokove treba rabiti energiju od 4 J/kg (bifaznog ili monofaznog oblika vala).

Idealna energija za sigurnu i učinkovitu defibrilaciju nije poznata. Bifazni valovi su jednako učinkoviti, a uzrokuju manje oštećenja miokarda nego monofazni valovi. U istraživanjima na životinjama bolji se rezultati postižu pedijatrijskim dozama (3–4 J/kg) nego manjim ili dozama za odrasle. I doze veće od 4 J/kg (čak do 9 J/kg) dovode do učinkovite defibrilacije djece s neznatnim nuspojavama.

6.4. Slijed postupaka tijekom reanimacije

• **Asistolija, električna aktivnost bez pulsa**

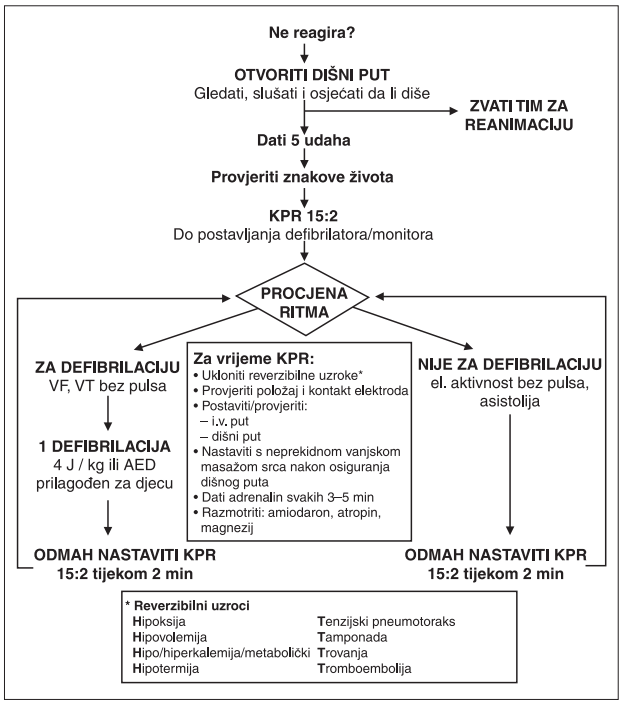
Treba primijeniti adrenalin intravenski ili intraosealno u dozi od 10 μg/kg (0,01 mg/kg) i ponavljati svake 3 – 5 min. Adrenalin se može primijeniti i endotrahealno u dozi od 100 μg/kg (0,1 mg/kg) dok se ne uspostavi intravenski ili intraosealni put.

Osim gore navedenoga, valja prepoznati i liječiti potencijalne reverzibilne uzroke asistolije odnosno električne aktivnosti bez pulsa (4H i 4T).

• **Ventrikularna fibrilacija/ventrikularna tahikardija bez pulsa (VF/VT)**

Liječi se jednim električnim šokom, nakon čega odmah slijedi nastavak KPR (omjer 15 kompresija prsnog koša prema 2 udaha). Ne treba provjeravati ritam niti palpirati tragajući za pulsom. Nakon 2 minute KPR-a treba provjeriti ritam i ako je potrebno, primijeniti drugi električni šok.

Osnovna odrednica preživljavanja u slučaju VF/VT bez pulsa jest vrijeme do prve defibrilacije. Defibrilacija u izvanbolničkim uvjetima unutar tri minute od osvjedočene VF u odraslih rezultira stopom preživljavanja većom od 50%.



Slika 7. *Napredno održavanje života djece (Paedatric Life Support-PLS)*

Uspjeh defibrilacije opada dramatično s protjecanjem vremena; za svaku minutu odgode defibrilacije (bez KPR) preživljavanje se smanjuje za 7–10%.

• Adrenalin intravenski ili intraosealno lijek je izbora u liječenju VF/VT rezistentne na defibrilaciju. Ako VF/VT perzistira i nakon drugog električnog šoka, treba primijeniti adrenalin 10 μg/kg, potom ponavljati svake 3–5 minuta.

• Kada VF/VT perzistira nakon 3. defibrilacije, daje se amiodaron.

6.5. Kontrola temperature

• Vrućicu nakon kardijalnog aresta treba agresivno suzbiti.

Nakon kardiopulmonalne reanimacije vrućica je česta, povezana je s lošim neurološkim ishodom koji je proporcionalan visini febriliteta. Postoje ograničeni podaci eksperimentalnih istraživanja u kojima je vrućica tretirana medikamentno i/ili fizikalno smanjila neurološko oštećenje. Antipiretici se smatraju sigurnim lijekovima pa ih u liječenju vrućice treba agresivno primijeniti.

• Bolesnik koji vrati spontanu cirkulaciju, ali ostane u komi nakon kardijalnog aresta može imati koristi od pothlađivanja na centralnu temperaturu od 32 do 34 °C tijekom 12–24 sata. Nakon razdoblja blage hipotermije, žrtvu treba postupno zagrijavati po 0,25–0,5°C/sat.

Hipotermija je također česta u djece nakon KPR. Premda pedijatrijske studije ne postoje, blaga hipotermija pokazuje prihvatljiv sigurnosni okvir u odraslih i u novorođenčadi, pa bi mogla smanjiti udio neuroloških oštećenja u preživjelih. Postoji nekoliko metoda za indukciju, nadzor i održavanje tjelesne temperature u djece. Mogu se rabiti vanjske i/ili unutrašnje tehnike pothlađivanja. Drhtanje se prevenira dubokom sedacijom i neuromuskularnom blokadom. Mogu nastupiti i komplikacije koje uključuju povećani rizik od infekcije, kardiovaskularnu nestabilnost, koagulopatiju, hiperglikemiju i elektrolitske poremećaje.

7. NAJVAŽNIJE PROMJENE U ODRŽAVANJU ŽIVOTA NOVOROĐENČADI

7.1 Gubitak topline

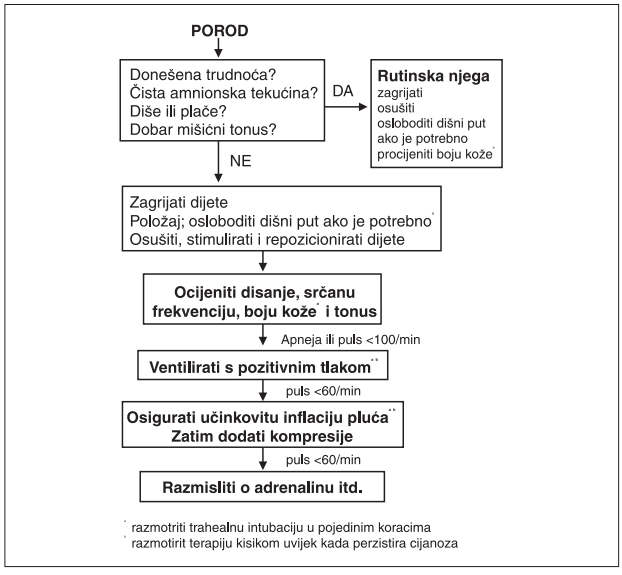
• Zaštitite novorođenče od gubitka topline. Nedonoščad trebaju biti pokrivena plastičnim omotačem po glavi i tijelu (osim po licu) bez prethodnog sušenja. Tako umotano nedonošče treba staviti ispod radijacijskoga grijača.

Golo i mokro novorođenče ne može održavati svoju tjelesnu toplinu ni onda kad se odraslima prostorija čini toplom, a posebice su osjetljiva ugrožena novorođenčad. Izlaganje novorođenčeta hladnoći smanjit će arterijski parcijalni tlak kisika i pojačati metaboličku acidozu. Gubitak topline se prevenira smanjenjem propuha i održavanjem rađaonice toplom, zatim neodgodivim sušenjem novorođenčeta toplim ručnicima odmah nakon rođenja ili osiguranjem kontakta s majkom »kožom na kožu« i zajedničkim pokrivanjem toplim ručnicima, te postavljanjem novorođenčeta pod radijacijski grijač ako se provode reanimacijske mjere. Ako se radi o izrazito nezrelom nedonoščetu (ispod 28 tjedana trudnoće), sušenje i povijanje u ručnik može biti nedovoljno. Učinkovitija je metoda u toj situaciji zamatanje cijelog nedonoščeta, osim lica, u plastični omotač bez prethodnog sušenja ručnicima te postavljanje tako umotanog nedonoščeta pod radijacijski grijač. Tako umotano i zagrijavano nedonošče može biti i pregrijano, pa je potrebno stalno nadzirati tjelesnu temperaturu. Svi reanimacijski postupci (intubacija, vanjska masaža srca, postavljanje venskih putova) mogu se provoditi uz plastični pokrivač na nedonoščetu.

7.2. Početni udasi i ventilacija

• Za postizanje prvih nekoliko udaha potrebno je zadržati inspirij 2–3 sekunde u cilju postizanja bolje plućne ekspanzije.

Ako su nakon rođenja respiracije odsutne ili neodgovarajuće, najvažnije je osigurati ventilaciju pluća. Optimalni tlak, vrijeme inspirija i protok potreban za uspostavljanje učinkovitoga funkcionalnog rezidualnog kapaciteta nisu određeni. Za prvih nekoliko udaha novorođenčeta koje ne diše ili ne diše dovoljno dobro poželjno je zadržati inspiratorni tlak inflacije pluća 2–3 sekunde i to će pomoći ekspanziji



Slika 8. *Održavanje života novorođenčadi (Neonatal Life Support – NLS)*

pluća. Prosječni početni vršni tlak inflacije pluća od 30 do 40 cm H_2O (uz nedefinirano trajanje inflacije) obično će osigurati ventilaciju ugroženog novorođenčeta. Osnovna je mjera adekvatnosti inflacije pluća ubrzanje srčane akcije ili odizanje prsnog koša pri inflaciji pluća. Stoga treba osigurati umjetnu ventilaciju s 30–60 udaha/min za postizanje ili održavanje srčane frekvencije veće od 100 otkucaja/min.

7.3. Endotrahealna primjena adrenalina

• Endotrahealna primjena adrenalina se ne preporučuje. Ako se mora provesti, dozu treba udeseterostručiti na 100 μg/kg (0,1 mg/kg).

Unatoč manjku podataka ispitivanja u ljudi, razumno je primijeniti adrenalin kad odgovarajuća ventilacija pluća i vanjska masaža srca nisu dovele do ubrzanja srčane frekvencije iznad 60 otkucaja/min. Preporučena intravenska doza je 10–30 μg/kg. Endotrahealna se primjena adrenalina ne preporučuje, ali ako nema drugog načina primjene adrenalina, valja endotrahealno primijeniti doze i do 100 μg/kg premda sigurnost ovih većih endotrahealnih doza nije ispitana.

7.4. Sukcija mekonijske plodne vode

• Sukcija mekonija iz nosa i usta novorođenčeta prije rođenja njegovih prsa (intrapartalna sukcija) nije učinkovita i više se ne preporučuje.

Prije pet godina je velika, randomizirana, kontrolirana studija pokazala da intubacija i sukcija aspiriranog mekonija pri porodu u živahne novorođenčadi nema pozitivnog učinka. Novija studija nije pokazala smanjenje učestalosti ili težine aspiracijskog sindroma u novorođenčadi kojoj su aspirirani nos i usta prije rođenja prsnog koša (prije prvog udaha – intrapartalna sukcija), pa se intrapartalna sukcija više ne preporučuje. I dalje se preporučuje intubacija i sukcija traheje kod ugrožene novorođenčadi rođene u mekonijskoj plodnoj vodi.

7.5. Koncentracija kisika

• Standardna reanimacija u rađaonici provodi se 100%-tnim kisikom. Međutim, prihvatljive su i niže koncentracije kisika.

Nekoliko je studija u zadnje vrijeme izazvalo zabrinutost zbog primjene 100%-tne koncentracije kisika pri reanimaciji novorođenčadi zbog potencijalnih nuspojava na respiratornu fiziologiju i cerebralnu cirkulaciju te potencijalnih oštećenja tkiva uzrokovana slobodnim radikalima kisika. Istraživanja krvnog tlaka, cerebralne perfuzije, različitih biokemijskih mjera staničnog oštećenja u asfiktičnih životinja reanimiranih 100%-tnim odnosno 21%-tnim kisikom su kontroverzna. Sadašnji je stav da se u standardnoj reanimaciji rabi 100%-tni kisik. Također, prihvatljivo je započeti reanimaciju i s nižim postotkom kisika. Potrebno je osigurati dostupnost veće koncentracije kisika ako se nižim koncentracijama ne postigne željeni učinak nakon odgovarajuće ventilacije pluća. Dodatni se kisik preporučuje u novorođenčadi koja dišu spontano, ali imaju centralnu cijanozu. Monitoriranje saturacije kisikom za vrijeme reanimacije može biti korisno, ali treba znati da nekoj terminskoj novorođenčadi može trebati i više od 10 min za postizanje preduktalne saturacije kisikom veće od 95% i sat vremena da to postigne postduktalno.

LITERATURA

1. *American Heart Association, In collaboration with International Liaison Committee on Resuscitation.* Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and cardiovascular care – an international consensus on science. Resuscitation 2000;46:3–430.
2. *Handley AJ, Monsieurs KG, Bossaert LL.* European Resuscitation Council Guidelines 2000 for Adult Basic Life Support. A statement from the Basic Life Support and Automated External Defibrillation Working Group. Resuscitation 2001;48:199–205.
3. *Monsieurs KG, Handley AJ, Bossaert LL.* European Resuscitation Council Guidelines 2000 for Automated External Defibrillation. A statement from the Basic Life Support and Automated External Defibrillation Working Group. Resuscitation 2001;48:207–9.
4. *de Latorre F, Nolan J, Robertson C, Chamberlain D, Baskett P.* European Resuscitation Council Guidelines 2000 for Adult Advanced Life Support. A statement from the Advanced Life Support Working Group. Resuscitation 2001;48:211–21.
5. *Phillips B, Zideman D, Garcia-Castrillo F, Felix M, Schwarz-Schwierin U.* European Resuscitation Council Guidelines 2000 for Basic Paediatric Life Support. A statement from the Paediatric Life Support Working Group. Resuscitation 2001;48:223–9.
6. *Phillips B, Zideman D, Garcia-Castrillo F, Felix M, Schwarz-Schwierin U.* European Resuscitation Council Guidelines 2000 for Advanced Paediatric Life Support. A statement from the Paediatric Life Support Working Group. Resuscitation 2001;48:231–4.
7. *Phillips B, Zideman D, Wyllie J, Richmond S, van Reempts P.* European Resuscitation Council Guidelines 2000 for Newly Born Life Support. A statement from the Paediatric Life Support Working Group. Resuscitation 2001;48:235–9.
8. *The Founding Members of the International Liaison Committee on Resuscitation.* The International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) – past, present and future. Resuscitation 2005;67:167–70.
9. *Morley P, Zaritsky A.* The evidence evaluation process for the 2005 International Consensus on Cardiopulmonary resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Scienece With Treatment Recommendations. Resuscitation 2005; 67:167:167–70.
10. *Nolan JP, Hazinski MF, Steen PA, Becker LB.* Controversial topics from the 2005 International Consensus Conference on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. Resuscitation 2005;67:175–9.
11. *International Liaison Committee on Resuscitation.* 2005 International Consensus Conference on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. Resuscitation 2005;67:157–341.
12. *European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2005.* Resuscitation 2005;67S1:S1–S189.
13. *Nolan JP, Morley PT, Vanden Hoek TL, Hickey RW.* Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. An advisory statement by the Advanced Life Support task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation. Resuscitation 2003;57:231–5.

Izvorni radovi
Original articles

KORELACIJE TJELESNE VISINE I TEŽINE DJECE PRI UPISU U 1. RAZRED OSNOVNE ŠKOLE I POKAZATELJA RASTA DJECE PRI ROĐENJU S TJELESNOM VISINOM RODITELJA

CORRELATION BETWEEN CHILDREN'S WEIGHT AND HEIGHT AT MEDICAL EXAMINATION ON ENROLLING IN 1st CLASS OF PRIMARY SCHOOL AND BIRTH GROWTH PARAMETERS WITH PARENTAL HEIGHTS

MARIJANA JAKIĆ, MARKO JAKIĆ, LADA ZIBAR, DUBRAVKA MIHALJEVIĆ, JASMINKA MILAS*

Deskriptori: Tjelesna težina; Tjelesna visina; Dječji razvoj; Rat; Posttraumatski stresni poremećaji – psihologija

Sažetak. Tjelesni rast djece pod stalnim je utjecajem nasljednih čimbenika i čimbenika okoline. Utjecaji dviju skupina čimbenika na tjelesni rast međusobno se toliko isprepleću da je često nemoguće odrediti njihov pojedinačni doprinos. U ovom radu ispitivana je korelacija tjelesne visine (TV) i težine (TT) djece (n=397, djevojčice 195, dječaci 202) pri upisu u 1. razred osnovne škole i pokazatelja njihova rasta, zabilježenih pri rođenju, s TV njihovih roditelja, a s ciljem određivanja njihove genske determiniranosti. Ispitivana je i korelacija TV i TT zabilježene pri upisu u školu s pokazateljima rasta zabilježenim pri rođenju. U vrijeme rođenja opseg glave djece iznosio je prosječno 34,50 ±1,20 cm, porođajna težina 3440±413 grama, a porođajna duljina 50,50±2,00 cm. Pri upisu u školu imali su prosječno 6,70±0,30 godina, 24,60±5,00 kg i 122,70±6,15 cm. Većina djece imala je oba roditelja sa srednjom ili nižom stručnom spremom, njih 285 (71,79%). Nadalje, većina djece imala je oba roditelja u radnom odnosu, njih 266 (67,00%). TV djece pri upisu u školu bila je u značajnoj pozitivnoj korelaciji s visinom roditelja te sa sva tri parametra koja su djeca imala pri rođenju. Koeficijent korelacije najviši je s visinom očeva (r=0,473, p<0,01), a najniži s porođajnom težinom (r=0,158, p<0,05). TT djece pri upisu u školu bila je u značajnoj korelaciji s visinom očeva te također sa sva tri parametra koja su djeca imala pri rođenju. Međutim, nema značajne korelacije s visinom majki (r=0,091, p> 0,05). Ponovno je koeficijent korelacije najviši s visinom očeva (r=0,288, p<0,01). Svaki od tri porođajna parametra djeteta je u značajnijoj korelaciji s visinom majki nego s visinom očeva.U podskupini djece čije su majke bile jednako visoke ili više od očeva (n=28) koeficijent korelacije između TV djece i TV očeva (r=0,295, p<0,01) niži je od koeficijenta korelacije između TV djece i TV majki (r=0,474, p<0,01). U zaključku možemo reći da su TV i TT djece pri upisu u školu u značajnoj korelaciji s visinom roditelja. Korelacije su više između TV i TT djece i visine njihovih očeva. Ipak, ne radi se o utjecaju spola nego visine višeg roditelja. Samo dio pokazatelja rasta djece pri rođenju u značajnim je korelacijama s visinom roditelja (sva tri pokazatelja s visinom majki i samo jedan s visinom očeva). Očito je dakle da je u tom razdoblju utjecaj majke na veličinu djeteta dominantniji. Nije bilo statistički značajne razlike ni jednog bitnog promatranog parametra između podskupina djece oblikovanih prema stručnoj spremi roditelja i njihovu radnom statusu.

Descriptors: Body weight; Body height; Child development; War; Stress disorders, post-traumatic – psychology

Summary. Physical growth is permanently influenced by genetic and environmental factors. Their impacts are overlapping, and therefore it is difficult to separate the contribution particularly ascribable to one or another kind of the factors. The study investigated the relation between body weight and height in 397 children (195 girls and 202 boys) enrolling primary school and their birth growth features on the one side, and their parents' heights on the other. The correlations between children's weight and height on enrolling primary school and their birth growth features were also studied. The aim was to examine the proportion of genetic determinacy of children's growth. Mean birth weight and length were 3440±413 g and 50.50±2.00 cm, respectively, and mean head circumference was 34.50±1.20 cm. On entering the primary school, the children were 6.70±0.30 years of age in average, and had mean body weight and height of 24.60±5.00 kg and 122.70±6.15 cm, respectively. Majority of children had both parents with middle or low education level, 285 (71.79%) of them. Majority of children also had both parents employed. 266 (67.00%) of them. Children's height on enrolling the school was in significant positive correlation with birth weight, length and head circumference, and with parents' heights. The correlation coefficient was the highest with father's height (r=0.473, p<0.01), and the lowest with birth weight (r=0.158, p<0.05). Children's weight on enrolling the school significantly positively correlated with the three birth growth features and with father's height, but not with mother's height (r=0.091, p>0.05). The correlation coefficient was the highest for father's height (r=0.288, p<0.01) again. All the birth parameters correlated stronger with mother's than with father's height. In the subgroup of children whose mothers were of equal or greater height than fathers (n=28), correlation coefficient between children's and fathers' heights

* **Zavod za javno zdravstvo Osječko-baranjske županije** (mr. sc. Marijana Jakić, dr. med.); **Klinička bolnica Osijek, Klinika za unutarnje bolesti, Odjel za dijalizu** (prim. mr. sc. Marko Jakić, dr. med.; mr. sc. Lada Zibar, dr. med.; Dubravka Mihaljević, dr. med.; Jasminka Milas, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. M. Jakić, dr. med., Zavod za javno zdravstvo, Franje Krežme 1, 31 000 Osijek

Primljeno 10. rujna 2004., prihvaćeno 25. listopada 2005.

(r=0.295, p<0.01) was lower than between children's and mothers' heights (r=0.474, p<0.01). In conclusion, children's weight and height at the time of enrolling primary school significantly positively correlates with their parents' heights. The correlations are stronger with father's height. Though, it is not the matter of gender, but of the higher parent. The birth growth parameters are only in part related to parents' heights (all three with mother's and only one with father's height). It is obvious that mothers' influence is dominant for children's growth at that time. There was no significant difference in any examined parameter between subgroups of children divided according to their parents education level and employment status.

Liječ Vjesn 2006;128:13–19

Tjelesni rast djece, od intrauterinog do konačnoga, ciljnog, pod stalnim je utjecajem nasljednih čimbenika i čimbenika okoline. U biti je kvantitativan proces koji se najčešće procjenjuje iz tjelesne visine, težine i indeksa tjelesne mase.[1–3] Utjecaji dviju skupina čimbenika na tjelesni rast međusobno se toliko isprepleću da je često nemoguće odrediti njihov pojedinačni doprinos.[1,2] Poznato je da nasljedni čimbenici više utječu na tjelesnu visinu, a čimbenici okoline na tjelesnu težinu.[1] Nadalje, poznato je da brzinu rasta kontroliraju jedni, a konačnu visinu drugi geni,[1–2] da je kontrola rasta poligenska[1–4] te da čimbenici okoline imaju veći utjecaj na samu brzinu nego na konačnu visinu rasta.[1] Proizlazi nadalje da su u približno homogenoj sredini, s jednakom socijalno-ekonomskom razinom, s jednakim klimatskim uvjetima i s jednakim stupnjem psihičkih tenzija varijacije tjelesnog rasta uvjetovane gotovo isključivo nasljednim čimbenicima, odnosno da djelovanje genskih čimbenika na varijabilnost promjena rasta više dolazi do izražaja uz povoljnije uvjete okoline.[1]

S obzirom na to da dijete nasljeđuje gene za tjelesni rast od oba roditelja, postoji stalna korelacija između pokazatelja tjelesnog rasta djece i istih tih pokazatelja njihovih roditelja. Ta je korelacija najčvršća između konačne, ciljne visine djece i srednje visine roditelja. Manje je čvrsta između pokazatelja rasta djece u bilo kojem drugom razdoblju njihova rasta, prije nego ona dostignu ciljnu visinu, i pokazatelja rasta roditelja.[1,2,4]

Srednja visina roditelja jednaka je polovici visine majke i oca. Prema Luo i sur.[5] veza između ciljne visine djece (y) (cm) i srednje visine njihovih roditelja (x) (cm) može se izraziti ovim jednadžbama: y = 45,99 + 0,78x (za dječake) i y = 37,85 + 0,75x (za djevojčice). Ima autora koji navode da će prosječna visina zdravih dječaka biti za 6,5 cm veća, a djevojčica za isto toliko cm manja od srednje visine njihovih roditelja.[2] Pri tome je najbolje u razmatranje uzeti visinu roditelja u dobi od 21 godine.[2] Tanner i sur.[6] određivali su korelaciju tjelesne visine djece u dobi od 2 do 9 godina sa srednjom visinom roditelja. Dobiveni koeficijent korelacije (r) u dječaka iznosio je 0,53, a u djevojčica 0,49. Slične koeficijente korelacije dobili su i drugi istraživači.[7–9]

Voigt i sur.[10] ispitivali su vezu između porođajne težine djece rođene u Saveznoj Republici Njemačkoj tijekom 1992. godine i dobi, tjelesne visine i težine njihovih majki. Zaključuju da tjelesna visina i težina majke značajno utječu već na somatski rast djeteta u fetalnom periodu, da je korelacija porođajne težine djeteta i visine majki uvjetovana genskim i konstitucionalnim čimbenicima, da je porođajna težina djece jednako visokih majki to veća što je veće povećanje tjelesne težine majke tijekom trudnoće te da na porođajnu težinu djeteta utječe i dob majke.

Vrlo sličan cilj postavili su i Whitfield i sur.[11] u svom ispitivanju provedenom na 2934 blizanca. Našli su da je koeficijent korelacije između porođajne težine monozigotnih blizanaca (r = 0,77) viši od koeficijenta korelacije između porođajne težine dizigotnih blizanaca (r = 0,67). Zaključuju da je porođajna težina djece pod utjecajem genskih čimbenika, ali i čimbenika okoline. I ne samo to: porođajna težina u korelaciji je s indeksom tjelesne mase koju će ova djeca imati u odrasloj dobi.

U ovom radu određivali smo korelaciju između tjelesne visine i težine djece na sistematskom pregledu učinjenom pri upisu u 1. razred osnovne škole, njihove porođajne težine, duljine i opsega glave s tjelesnom visinom njihovih roditelja. Nadalje, određivali smo i korelacije između tjelesne visine i težine djece pri upisu u 1. razred osnovne škole s pokazateljima rasta zabilježenim pri rođenju. Cilj nam je bio utvrditi koliko su pokazatelji rasta novorođene djece i djece pri upisu u 1. razred osnovne škole determinirani nasljeđem. Posebna namjera bila nam je i odrediti je li eventualna korelacija pokazatelja rasta djece te dobi i tjelesne visine njihovih roditelja determinirana spolom ili visinom roditelja.

Ispitanici i metode

Ispitivanjem su obuhvaćena djeca koja su pristupila sistematskom pregledu za upis u 1. razred osnovne škole, u proljeće 2003. godine. Svakom od njih određena je dob u vrijeme pregleda, tjelesna težina, tjelesna visina i indeks tjelesne mase. Iz dostupne medicinske dokumentacije uzeti su podaci o porođajnoj duljini, porođajnoj težini i opsegu glave. Određeni su i visina majke i oca, a iz nje izračunana prosječna visina roditelja (prosječna visina roditelja (cm) = visina majke (cm) + visina oca (cm)/2.[5] Uzeti su i podaci o stručnoj spremi i zaposlenosti roditelja. U vrijeme ispitivanja roditelji su bili vrlo mladi, većina njih u dobi tek nešto iznad 30 godina. Djeca koja nisu rođena u terminu i djeca bez jednog ili obaju roditelja nisu uključena u ispitivanje.

Sve sistematske preglede obavljao je jedan specijalist školske medicine upoznat s ciljem ispitivanja.

Tjelesna težina i visina određivane su na prethodno baždarenoj medicinskoj vagi s učvršćenim visinomjerom, u djece bez obuće i gornjeg dijela odjeće, u donjem rublju. Težina je zaokruživana na 100 grama, a visina na pola cm. Na istoj vagi određivana je i visina roditelja, s istom preciznosti. Indeks tjelesne mase određen je iz tjelesne visine i težine, prema formuli[12] (ITM=tjelesna težina (kg)/tjelesna visina (m)^2.

U skladu s postavljenim kriterijima skupljeni su podaci za 397-ero djece (djevojčice 195, dječaci 202). Izraženi su kao pojedinačne vrijednosti, aritmetičke sredine, standardne devijacije i postotci i obrađeni testom jednostrukih korelacija, Studentovim t-testom i χ^2-testom.[13] Statistička značajnost procijenjena je na razini od 1 i 5% (p<0,01 i p<0,05%).

Rezultati

U vrijeme sistematskog pregleda za upis u 1. razred osnovne škole, obavljenog u proljeće 2003. godine (travanj, svibanj i lipanj) ispitivana skupina djece (n=397, djevojčice 195–49,12%, dječaci 202–50,78%) imala je prosječno 6,70±0,30 godina (raspon 5,96–7,70 godina), bila teška prosječno 24,60±5,00 kg (raspon 16–47 kg), visoka 122,70±6,15 cm (raspon 107,50–166,50 cm) i imala indeks tjelesne mase

Tablica 1. *Osnovni parametri djevojčica i dječaka na sistematskom pregledu pri upisu u 1. razred osnovne škole*

Table 1. *Basic anthropometric features of girls and boys at medical examination on enrolling in 1st class of primary school*

	Djevojčice/ Girls n=195	Dječaci/ Boys n=202	t-test
	X±SD		
Dob (godine)/Age (years)	6,71±0,31	6,68±0,29	0,98
[a]Težina (kg)/[a]Weight (kg)	24,22±5,33	24,91±4,73	1,36
[a]Visina (cm)/[a]Height (cm)	122,19±6,03	123,13±6,23	1,53
[a]Indeks tjelesne mase/ [a]Body mass index	16,11±2,65	16,37±2,44	1,02
Porođajna težina (g)/ Birth weight (g)	3371±375	3506±438	**3,30
Porođajna duljina (cm)/ Birth length (cm)	50,13±1,78	50,66±1,92	**2,89
Opseg glave pri rođenju (cm)/ Head circumference at birth (cm)	34,44±1,11	34,77±1,21	**2,83
Visina majke (cm)/ Mother's height (cm)	165,40±6,86	165,80±6,35	0,60
Visina oca (cm)/ Father's height (cm)	177,49±8,09	178,38±7,16	1,16
Srednja visina roditelja (cm)/ Midparental height (cm)	171,44±6,13	172,09±5,47	1,11

*p<0,05, **p<0,01

[a] – tjelesna težina, visina i indeks tjelesne mase zabilježeni na sistematskom pregledu pri upisu u 1. razred osnovne škole/child's weight, height and body mass index at medical examination on enrolling in 1st class of primary school

16,25±2,55 kg/m^2 (raspon 7,20–26,97 kg/m^2). Njihove majke bile su visoke 142–185 cm (prosječno 165,50±6,50 cm), a očevi 160–204 cm (prosječno 178,00±7,50 cm). U vrijeme rođenja opseg glave kretao im se od 32 do 38,5 cm (prosjek 34,50±1,20 cm), porođajna težina 2460–4800 grama (prosjek 3440±413 grama), a porođajna duljina od 46 do 57 cm (prosjek 50,50±2,00 cm). Prosječna visina djece s nepunih 7 godina čini 74,12% prosječne visine majke i 68,92% prosječne visine oca. Samo je 14 majki (3,53%) bilo viših od očeva, a isto toliko njih imalo je s njima jednaku tjelesnu visinu. Većina djece imala je oba roditelja sa srednjom ili nižom stručnom spremom, njih 285 (71,79%). Preostali, njih 112 (28,21%) imalo je bar jednog roditelja s višom ili visokom stručnom spremom. Samo 15-ero djece (3,78%) imalo je oba roditelja s višom ili visokom stručnom spremom. Većina djece imala je oba roditelja u radnom odnosu, njih 266 (67,00%). Samo 10-ero djece nije imalo ni jednog roditelja u radnom odnosu (2,52%), a 121 (30,48%) imalo je u radnom odnosu bar jednog roditelja.

Dječaci su u vrijeme sistematskog pregleda bili teži i viši od djevojčica, ali statistički ne značajno (težina$_{dječaci}$=24,91± 4,73 kg, težina$_{djevojčice}$=24,22±5,33 kg; visina$_{dječaci}$= 123,13± 6,23 cm, visina$_{djevojčice}$=122,19±6,23 cm). U vrijeme rođenja bili su statistički značajno teži, dulji i s većim opsegom glave (tablica 1).

Tjelesna visina djece zabilježena na sistematskom pregledu pri upisu u 1. razred osnovne škole bila je u statistički značajnoj pozitivnoj korelaciji s visinom roditelja te sa sva tri parametra koja su djeca imala pri rođenju. Koeficijent korelacije najviši je s visinom očeva (r=0,473, p<0,01), a najniži s porođajnom težinom (r=0,158, p<0,05) (tablica 2). Regresijska analiza pokazuje da je visina djece (y) na sistematskom pregledu bila: y=75,61 + 0,284 × visina majke (cm) (F=40,58, p=**5,26x10^{-10}), y=54,33 + 0,381 × visina oca (cm) (F= 113,72, p =**1,68 x 10^{-23}) i y=34,53 + 0,513 × prosječna visina roditelja (cm) (F=121,19, p=**9,19 x 10^{-25}).

Tablica 2. *Korelacije između tjelesne visine i težine djece zabilježene na sistematskom pregledu pri upisu u 1. razred osnovne škole i visine majke i oca i veličine djeteta pri rođenju te između visine majke i oca i veličine djeteta pri rođenju*

Table 2. *Correlations between children's weights and heights at medical examination on enrolling in 1th class of primary school, parental heights and birth growth parameters, and between parental heights and their children's birth growth parameters*

		Koef. korelacije (r) Correlation coef. (r)
Visina djeteta pri upisu u 1. razred osnovne škole/ Child's height at medical examination on enrolling in 1st class of primary school	visina majke/ mother's height	**r=0,305
	visina oca/ father's height	**r=0,473
	prosječna visina roditelja/ midparental height	**r=0,467
	porođajna težina djeteta/ child's birth weight	**r=0,158
	porođajna duljina djeteta/ child's birth length	**r=0,268
	opseg glave djeteta/ child's head circumference at birth	**r=0,171
Težina djeteta pri upisu u 1. razred osnovne škole/ Child's weight at medical examination on enrolling in 1st class of primary school	visina majke/ mother's height	r=0,091
	visina oca/ father's height	**r=0,288
	prosječna visina roditelja/ midparental height	**r=0,227
	porođajna težina djeteta/ child's birth weight	**r=0,205
	porođajna duljina djeteta/ child's birth length	**r=0,230
	opseg glave djeteta/ child's head circumference at birth	**r=0,173
Visina majke/ Mother's height	porođajna težina djeteta/ child's birth weight	**r=0,158
	porođajna duljina djeteta/ child's birth length	**r=0,186
	opseg glave djeteta/ child's head circumference at birth	**r=0,128
Visina oca/ Father's height	porođajna težina djeteta/ child's birth weight	r=0,091
	porođajna duljina djeteta/ child's birth length	**r=0,178
	opseg glave djeteta/ child's head circumference at birth	r=0,075

*p<0,05, **p<0,01

Tjelesna težina djece zabilježena na sistematskom pregledu pri upisu u 1. razred osnovne škole bila je u statistički značajnoj pozitivnoj korelaciji s visinom očeva te također sa sva tri parametra koja su djeca imala pri rođenju. Međutim, nema statistički značajne korelacije s visinom majki (r=0,091, p>0,05). Ponovno je koeficijent korelacije najviši s visinom očeva (r=0,288, p<0,01), ali ne tako kao između tjelesne visine djeteta pri upisu u školu i visine očeva. Međutim, svaki od tri porođajna parametra djeteta u značajnijoj je korelaciji s visinom majki nego s visinom očeva (tablica 2).

Kada je analizirana korelacija između tjelesne visine djece zabilježene na sistematskom pregledu, u podskupinama oblikovanim prema spolu, s tjelesnom visinom njihovih roditelja dobivene su značajnije korelacije visine i djevojčica i dječaka s visinom njihovih očeva nego s visinom majki (tablica 3). Regresijska analiza pokazuje da je visina djevojčica (y) na sistematskom pregledu bila: y=71,21 + 0,308 × visina majke (cm) (F=27,02, p=**5,11 × 10^{-7}), y=60,57 + 0,347 ×

Tablica 3. *Korelacije između visine djevojčica/dječaka zabilježene na sistematskom pregledu pri upisu u 1. razred osnovne škole i visine njihovih roditelja te veličine pri rođenju*

Table 3. *Correlations between girls' and boys' heights at medical examination on enrolling in 1th class of primary school and their parents' heights and their birth growth features*

		Koef. korelacije Correlation coef.
Visina djevojčica pri upisu u 1. razred osnovne škole/ Girls' height at medical examination on enrolling in 1th class of primary school	visina majke/ mother's height	**r=0,350
	visina oca/ father's height	**r=0,465
	prosječna visina roditelja/ midparental height	**r=0,503
	porođajna težina djeteta/ child's birth weight	**r=0,177
	porođajna duljina djeteta/ child's birth length	**r=0,308
	opseg glave djeteta/ child's head circumference at birth	**r=0,197
Visina dječaka pri upisu u 1. razred osnovne škole/ Boys' height at medical examination on enrolling in 1th class of primary school	visina majke/ mother's height	**r=0,258
	visina oca/ father's height	**r=0,479
	prosječna visina roditelja/ midparental height	**r=0,463
	porođajna težina djeteta/ child's birth weight	**r=0,126
	porođajna duljina djeteta/ child's birth length	**r=0,220
	opseg glave djeteta/ child's head circumference at birth	**r=0,133

*p<0,05, **p<0,01

Tablica 4. *Osnovni pokazatelji dviju podskupina djece, oblikovanih prema tjelesnoj težini zabilježenoj na sistematskom pregledu pri upisu u 1. razred osnovne škole (A – djeca s tjelesnom težinom jednakom ili manjom od prosječne za cijelu skupinu – 24,60 kg ili manje, B – djeca s tjelesnom težinom većom od prosječne za cijelu skupinu)*

Table 4. *Basic anthropometric features of subgroups of children at medical examination on enrolling in 1th class of primary school, divided by their weight (subgroup A – children with average weight or less – 24.60 kg or less, subgroup B – children with greater than average weight)*

	A n=230	B n=167	t-test
	X±SD		
Dob (godine)/Age (years)	6,66±0,31	6,75±0,28	**t=3,02
[a]Težina (kg)/[a]Weight (kg)	21,32±2,16	29,05±4,39	**t=20,99
[a]Visina (cm)/[a]Height (cm)	120,11±5,71	126,19±4,84	**t=11,45
Porođajna težina (g)/ Birth weight (g)	3387±394	3513±429	**t=2,99
Porođajna duljina (cm)/ Birth length (cm)	50±1,70	51±2,00	**t=4,11
Opseg glave pri rođenju (cm)/ Head circumference at birth (cm)	34,50±1,20	34,80±1,20	**t=2,36
Visina majke (cm)/ Mother's height (cm)	165,21±6,69	166,14±6,46	t=1,39
Visina oca (cm)/ Father's height (cm)	176,21±7,17	180,32±7,63	**t=5,43
Djevojčice/Dječaci/ Girls/Boys	121/109	74/93	χ^2-test=2,34

*p<0,05, **p<0,01
[a] – tjelesna težina i visina zabilježene na sistematskom pregledu pri upisu u 1. razred osnovne škole/child's weight and height at medical examination on enrolling in 1st class of primary school

Tablica 5. *Osnovni pokazatelji dviju podskupina djece, oblikovanih prema tjelesnoj visini zabilježenoj na sistematskom pregledu za upis u 1. razred osnovne škole (A – djeca s tjelesnom visinom jednakom ili manjom od prosječne za cijelu skupinu – 122,70 cm ili manje, B – djeca s tjelesnom visinom većom od prosječne za cijelu skupinu)*

Table 5. *Basic anthropometric features of subgroups of children at medical examination on enrolling in 1st class of primary school, divided by their height (subgroup A – children with average height of less – 122.70 kg or less, subgroup B – children with greater than average height)*

	A n=203	B n=194	t-test
	X±SD		
Dob (godine)/Age (years)	6,62±0,30	6,78±0,28	**t=5,50
[a]Težina (kg)/[a]Weight (kg)	21,75±3,15	27,53±4,95	**t=13,81
[a]Visina (cm)/[a]Height (cm)	118,16±3,47	127,38±4,60	**t=22,47
Porođajna težina (g)/ Birth weight (g)	3381±401	3501±418	**t=2,92
Porođajna duljina (cm)/ Birth length (cm)	49,90±1,70	50,90±1,90	**t=5,28
Opseg glave pri rođenju (cm)/ Head circumference at birth (cm)	34,45±1,16	34,77±1,17	**t=2,74
Visina majke (cm)/ Mother's height (cm)	164,21±6,33	167,05±6,58	**t=4,38
Visina oca (cm)/ Father's height (cm)	175,20±6,56	180,80±7,64	**t=7,82
Djevojčice/Dječaci/ Girls/Boys	96/107	106/88	χ^2-test=1,86

*p<0,05, **p<0,01
[a] – tjelesna težina i visina zabilježene na sistematskom pregledu pri upisu u 1. razred osnovne škole/child's weight and height at medical examination on enrolling in 1st class of primary school

Tablica 6. *Osnovni pokazatelji dviju podskupina djece zabilježeni pri upisu u 1. razred osnovne škole, oblikovanih prema tjelesnoj visini majke (A – djeca čije su majke prosječne ili ispod prosječne visine, 166,50 cm ili manje, B – djeca čije su majke s visinom iznad prosječne)*

Table 6. *Basic anthropometric features of subgroups of children at medical examination on enrolling in 1st class of primary school, divided by their mother's height (subgroup A – children with mother's height of average or less – 166.50 cm or less, subgroup B – children with mothers with greater than average height)*

	A n=211	B n=186	t-test
	X±SD		
Dob (godine)/Age (years)	6,70±0,31	6,69±0,30	t=0,33
[a]Težina (kg)/[a]Weight (kg)	24,24±5,25	24,95±4,78	t=1,41
[a]Visina (cm)/[a]Height (cm)	121,27±6,41	124,25±5,42	**t=5,02
Porođajna težina (g)/ Birth weight (g)	3395±424	3491±396	*t=2,34
Porođajna duljina (cm)/ Birth length (cm)	50±1,80	51±1,90	**t=3,51
Opseg glave pri rođenju (cm)/ Head circumference at birth (cm)	34,50±1,20	34,70±1,10	t=1,20
Visina majke (cm)/ Mother's height (cm)	160,65±4,23	171,22±3,65	**t=26,73
Visina oca (cm)/ Father's height (cm)	176,15±7,36	179,97±7,44	**t=5,13
Djevojčice/Dječaci/ Girls/Boys	105/106	90/96	χ^2-test=0,03

*p<0,05, **p<0,01
[a] – tjelesna težina i visina zabilježene na sistematskom pregledu pri upisu u 1. razred osnovne škole/child's weight and height at medical examination on enrolling in 1st class of primary school.

visina oca (cm) (F=53,29, p=**7,32 × 10^{-12}) i y=37,20 + 0,496 × prosječna visina roditelja (cm) (F=65,45, p=**6,49 × 10^{-14}), a dječaka y=81,18 + 0,253 × visina majke (cm) (F=14,25, p=**2,11 × 10^{-4}), y=48,79 + 0,417 × visina oca

Tablica 7. *Osnovni pokazatelji dviju podskupina djece zabilježeni pri upisu u 1. razred osnovne škole, oblikovanih prema tjelesnoj visini oca (A – djeca čiji su očevi prosječne ili ispodprosječne visine, 178 cm ili manje, B – djeca čiji su očevi s visinom iznad prosječne)*

Table 7. *Basic anthropometric features of subgroups of children at medical examination on enrolling in 1st class of primary school, divided by their father's height (subgroup A – children with fathers of average height or less – 178 cm or less, subgroup B – children with fathers of greater than average height)*

	A n=192	B n=205	t-test
	X±SD		
Dob (godine)/Age (years)	6,69±0,31	6,71±0,30	t=0,65
[a]Težina (kg)/[a]Weight (kg)	23,28±4,20	25,78±5,45	**t=5,14
[a]Visina (cm)/[a]Height (cm)	120,24±4,91	124,94±6,33	**t=8,30
Porođajna težina (g)/ Birth weight (g)	3414±408	3464±417	t=1,22
Porođajna duljina (cm)/ Birth length (cm)	50±1,70	51±2,00	**t=3,36
Opseg glave pri rođenju (cm)/ Head circumference at birth (cm)	34,50±1,20	34,70±1,20	*t=2,13
Visina majke (cm)/ Mother's height (cm)	164,19±6,41	166,93±6,52	**t=4,22
Visina oca (cm)/ Father's height (cm)	171,62±3,82	183,86±5,17	**t=26,94
Djevojčice/Dječaci/ Girls/Boys	100/92	95/110	χ^2-test=1,09

*p<0,05, **p<0,01
[a] – tjelesna težina i visina zabilježene na sistematskom pregledu pri upisu u 1. razred osnovne škole/child's weight, and height at medical examination on enrolling in 1st class of primary school

Tablica 8. *Osnovni pokazatelji dviju podskupina djece pri upisu u 1. razred osnovne škole, oblikovane prema tjelesnoj visini oca i majke (A – djeca čiji su i očevi i majke prosječne ili ispodprosječne visine – očevi 178 cm ili manje, majke 165,50 cm ili manje, B – djeca čiji su i očevi i majke s visinom iznad prosječne)*

Table 8. *Basic anthropometric features of subgroups of children at medical examination by enrolling in 1st class of primary school, divided by height of father and mother (subgroup A – children with father and mother with height average or less – fathers 178 cm or less, mothers 165.50 cm or less), subgroup B – children with father and mother with height greater than average value)*

	A n=119	B n=116	t-test
	X±SD		
Dob (godine)/Age (years)	6,49±0,31	6,69±0,30	**t=5,02
[a]Težina (kg)/[a]Weight (kg)	21,00±3,94	25,72±5,16	**t=7,85
[a]Visina (cm)/[a]Height (cm)	116,00±4,99	125,75±5,48	**t=14,21
Porođajna težina (g)/ Birth weight (g)	3280±425	3538±398	**t=4,79
Porođajna duljina (cm)/ Birth length (cm)	49,50±1,60	51±1,80	**t=6,50
Opseg glave pri rođenju (cm)/ Head circumference at birth (cm)	34,00±1,20	34,90±1,00	**t=5,72
Visina majke (cm)/ Mother's height (cm)	157,00±4,62	171,61±3,90	**t=26,16
Visina oca (cm)/ Father's height (cm)	168,00±3,99	184,72±5,54	**t=26,45
Djevojčice/Dječaci/ Girls/Boys	64/55	54/62	χ^2-test=0,96

*p<0,05, **p<0,01
[a] – tjelesna težina i visina zabilježene na sistematskom pregledu pri upisu u 1. razred osnovne škole/child's weight and height medical examination on enrolling in 1st class of primary school

Tablica 9. *Osnovni pokazatelji dviju podskupina djece pri upisu u 1. razred osnovne škole, oblikovane prema stručnoj spremi njihovih roditelja (A – djeca čija oba roditelja imaju srednju ili nižu stručnu spremu, B – djeca u kojih bar jedan roditelj ima višu ili visoku stručnu spremu)*

Table 9. *Basic anthropometric features of subgroups of children at medical examination on enrolling in 1st class of primary school, divided according to their parents' educational level (subgroup A – children with father and mother with high school or low educational level, subgroup B – children with father and mother with college or university education)*

	A n=285	B n=112	t-test
	X±SD		
Dob (godine)/Age (years)	6,69±0,30	6,71±0,31	t=0,58
[a]Težina (kg)/[a]Weight (kg)	24,70±5,24	24,25±4,48	t=0,86
[a]Visina (cm)/[a]Height (cm)	122,93±6,27	122,01±5,78	t=1,39
Porođajna težina (g)/ Birth weight (g)	3438±406	3450±430	t=0,25
Porođajna duljina (cm)/ Birth length (cm)	50,44±1,88	50,32±1,83	t=0,58
Opseg glave pri rođenju (cm)/ Head circumference at birth (cm)	34,59±1,14	34,68±1,26	t=0,66
Visina majke (cm)/ Mother's height (cm)	165,75±6,63	165,18±6,49	t=0,79
Visina oca (cm)/ Father's height (cm)	178,23±7,77	177,23±7,22	t=1,22
Djevojčice/Dječaci/ Girls/Boys	144/141	51/61	χ^2-test=0,61

[a] – tjelesna težina i visina zabilježene na sistematskom pregledu pri upisu u 1. razred osnovne škole/child's weight and height at medical examination on enrolling in 1st class of primary school

Tablica 10. *Osnovni pokazatelji dviju podskupina djece pri upisu u 1. razred osnovne škole, oblikovane prema radnom odnosu njihovih roditelja (A – djeca čija oba roditelja u radnom odnosu, B – djeca u kojih je jedan (121) ili ni jedan roditelj u radnom odnosu (10))*

Table 10. *Basic anthropometric features of subgroups of children at medical examination on enrolling in 1st class of primary school, divided according to their fathers' and mothers' employment status (subgroup A – children with both parents employed, subgroup B – children with only one (121) or no parent employed (10))*

	A n=266	B n=131	t-test
	X±SD		
Dob (godine)/Age (years)	6,71±0,29	6,68±0,32	t=0,91
[a]Težina (kg)/[a]Weight (kg)	24,67±5,21	24,37±4,67	t=0,58
[a]Visina (cm)/[a]Height (cm)	122,41±6,52	123,18±5,29	t=1,26
Porođajna težina (g)/ Birth weight (g)	3440±424	3441±392	t=0,02
Porođajna duljina (cm)/ Birth length (cm)	50,33±1,94	50,53±1,72	t=1,04
Opseg glave pri rođenju (cm)/ Head circumference at birth (cm)	34,58±1,21	34,68±1,11	t=0,82
Visina majke (cm)/ Mother's height (cm)	165,08±6,67	166,64±6,38	*t=2,26
Visina oca (cm)/ Father's height (cm)	177,73±7,60	178,39±7,69	t=0,81
Djevojčice/Dječaci/ Girls/Boys	128/138	77/54	χ^2-test=3,58

*p<0,05, **p<0,01
[a] – tjelesna težina i visina zabilježene na sistematskom pregledu pri upisu u 1. razred osnovne škole/child's weight and height at medical examination on enrolling in 1st class of primary school

(cm) (F=59,56, p=**5,54 × 10^{-13}) i y=32,32 + 0,528 × prosječna visina roditelja (cm) (F=54,66, p=**3,84 × 10^{-12}).

Više od polovice djece (n=230 – 57,93%) imalo je tjelesnu težinu jednaku prosječnoj ili ispod prosječne (24,60 kg ili manje). Ova je podskupina djece u vrijeme sistematskog pregleda bila statistički značajno mlađa i niža, imala statistički značajno manju porođajnu težinu, duljinu i opseg glave i značajno niže očeve od podskupine djece s tjelesnom težinom iznad prosječne. Nije bilo značajne razlike prosječne visine njihovih majki, a ni značajno više djevojčica od dječaka u dvije navedene podskupine (tablica 4).

Nešto više od polovice djece (n=203 – 51,13%) imalo je tjelesnu visinu jednaku prosječnoj ili ispod prosječne (122,70 cm ili manje). Ova podskupina djece je u vrijeme sistematskog pregleda bila prosječno statistički značajno mlađa, lakša, manje porođajne težine i duljine, manjeg opsega glave, nižih majki i očeva od djece s tjelesnom visinom iznad prosječne. Prema χ^2-testu u ovako oblikovanim podskupinama nije bilo značajno većeg udjela djevojčica (tablica 5).

Djeca čije su majke imale tjelesnu visinu jednaku prosječnoj ili ispod prosječne (165,50 cm ili manje) (n=211, djevojčica 105, dječaka 106) bila su u vrijeme sistematskog pregleda statistički značajno niža od djece čije su majke imale tjelesnu visinu iznad prosječne. U vrijeme rođenja bila su statistički značajno lakša i kraća. Njihovi očevi bili su statistički značajno niži od očeva djece čije su majke imale tjelesnu visinu iznad prosječne (tablica 6).

Djeca čiji su očevi imali tjelesnu visinu jednaku prosječnoj ili ispod prosječne (178 cm ili manje) (n=192, djevojčica 100, dječaka 92) bila su u vrijeme sistematskog pregleda statistički značajno niža i lakša od djece čiji su očevi imali tjelesnu visinu iznad prosječne. U vrijeme rođenja bila su statistički značajno kraća i s manjim opsegom glave. Njihove majke bile su statistički značajno niže od majki djece očeva s tjelesnom visinom iznad prosječne (tablica 7). Djeca čija su oba roditelja imala tjelesnu visinu jednaku prosječnoj ili ispod prosječne (majke 165,50 cm ili manje, očevi 178,00 cm ili manje) (n=119, djevojčica 64, dječaka 55) bila su u vrijeme sistematskog pregleda za upis u 1. razred osnovne škole značajno niža i lakša od djece čija su oba roditelja imala tjelesnu visinu iznad prosječne (n=116, djevojčica 54, dječaka 62). U vrijeme rođenja imala su značajno manju porođajnu težinu, duljinu i opseg glave (tablica 8).

U podskupini djece čije su majke jednako visoke ili više od očeva (n=28) koeficijent korelacije između visine djece i visine očeva (r=0,295, p<0.01) niži je od koeficijenta korelacije između visine djece i visine majki (r=0,474, p<0,01).

Prema t-testu nije bilo statistički značajne razlike ni jednog bitnog promatranog parametra između podskupina djece oblikovanih prema stručnoj spremi roditelja (tablica 9) i njihovu radnom statusu (tablica 10). Jedino su majke podskupine djece čija su oba roditelja bila u radnom odnosu imale statistički značajno nižu prosječnu visinu (tablica 10).

Rasprava

Tjelesni rast djece pod stalnim je utjecajem nasljednih čimbenika i čimbenika okoline. Utjecaji dviju skupina čimbenika toliko se isprepleću da je često nemoguće odrediti njihov pojedinačni doprinos.[1,2] Nasljedni čimbenici više utječu na tjelesnu visinu, a čimbenici okoline na tjelesnu težinu.[1] Nadalje, poznato je da brzinu rasta kontroliraju jedni, a konačan rast drugi geni[1,2] te da čimbenici okoline imaju veći utjecaj na brzinu, a manje na konačnu visinu rasta.[1]

U ovom radu određivali smo korelaciju između tjelesne visine i težine djece zabilježene na sistematskom pregledu učinjenom pri upisu u 1. razred osnovne škole i pokazatelja rasta djece pri rođenju s tjelesnom visinom njihovih roditelja. Nadalje, određivali smo i korelacije između tjelesne visine i težine djece pri upisu u 1. razred osnovne škole s pokazateljima rasta zabilježenim pri rođenju. Cilj nam je bio, iz korelacija, dakle statistički utvrditi koliko su pokazatelji rasta novorođene djece i djece pri upisu u 1. razred osnovne škole determinirani nasljeđem. Posebna namjera bila nam je i odrediti je li eventualna korelacija pokazatelja rasta djece pri upisu u školu i tjelesne visine njihovih roditelja determinirana spolom ili visinom roditelja.

Ginsburg i sur.[14] proučavali su utjecaj nasljeđa na tjelesnu visinu, težinu i indeks tjelesne mase pet etnički i zemljopisno različitih populacija i na osnovi dobivenih rezultata zaključili da veliki genski model kontrolira 37–53% varijacija tjelesne težine i visine te 17–40% varijacija indeksa tjelesne mase. Škarić-Jurić i sur.[15] proveli su ispitivanje s istim ciljem na 1312 stanovnika triju otoka i jednog poluotoka srednje Dalmacije. Veliki genski model bio je odgovoran za 34–48% varijacija tjelesne visine, težine i indeksa tjelesne mase ispitane populacije, neovisno o dobi ispitanika. Nisu samo tjelesna visina, težina i indeks tjelesne mase nasljedno uvjetovani, nego se to odnosi i na porođajnu težinu.[16–17] Ukkola i sur.[18] ističu da su nasljedni čimbenici odgovorni za 15–20% varijacija porođajne težine, a materinji za njih 2/3. Pietilainen i sur.[19] iznose da su nasljedni čimbenici odgovorni za 50–70% varijacija porođajne težine neblizanaca i za 10–40% porođajne težine blizanaca. Posebno govore o važnosti intrauterinog razvoja fetusa na konačni rast odrasle osobe. Po njima blizanci teži pri rođenju bit će i viši i teži u odrasloj dobi, a blizanci pri rođenju samo dulji bit će u odrasloj dobi samo viši, a ne i teži.

Tjelesna visina djece zabilježena pri upisu u 1. razred osnovne škole, prosječne dobi 6,70 ±0,30 godina je, prema rezultatima koje smo mi dobili, u statistički značajnoj pozitivnoj korelaciji s visinom oca, majke, prosječnom visinom roditelja, ali i s pokazateljima rasta koje su djeca imala pri rođenju. Koeficijent korelacije najviši je s visinom oca (r=0,473, p<0,01), a najniži s porođajnom težinom djeteta (r=0,158, p<0,01). Vrlo slične vrijednosti dobivene su i u podskupinama djece oblikovanim prema njihovu spolu. Naime, i u podskupini djevojčica i u podskupini dječaka najviši je koeficijent korelacije između tjelesne visine djevojčica/dječaka i tjelesne visine oca, a najniži između tjelesne visine djevojčica/dječaka i njihove porođajne težine. Nadalje, između pokazatelja rasta djece pri rođenju i tjelesne visine roditelja također su statistički značajne korelacije, ali više i kompletnije s visinom majke nego s visinom oca.

Naši su rezultati u skladu s rezultatima koje su dobili i drugi istraživači.[6–9] Naime, većina istraživača navodi da koeficijent korelacije (r) između tjelesne visine djece u dobi 2–9 godina i srednje visine njihovih roditelja iznosi 0,40–0,55.[7–9] Tanner i sur.[6] još su konkretniji i navode da je on u dječaka 0,53, a u djevojčica 0,49. U našoj skupini djece dobiveni koeficijent korelacije između tjelesne visine djece zabilježene pri upisu u 1. razred osnovne škole i prosječne visine roditelja iznosio je r=0,503 u dječaka, r=0,463 u djevojčica i r=0,467 neovisno o spolu ispitanika.

Iz dobivenih koeficijenata korelacije između tjelesne visine djece i visine njihovih roditelja proizlazi da je tjelesna visina djece predškolske dobi pod značajnijim utjecajem visine oca nego majke, a pokazatelji rasta djece pri rođenju pod značajnijim utjecajem majki. Ako znamo navode Luo i sur.[5] koji tvrde da visinu kontrolira više nedominantnih, za

spol nevezanih gena, bit će nam teško objasniti dobivene rezultate. Ali, nakon što smo ispitali korelaciju između tjelesne visine djece pri upisu u 1. razred osnovne škole u podskupini djece čije su majke jednako visoke ili više od očeva (n=28) dobiveni su rezultati koji se bar djelomično slažu s rezultatima Luo i sur.[5] Naime, u ovoj podskupini koeficijent korelacije između visine djece i visine očeva (r=0,295, p<0,01) niži je od koeficijenta korelacije između visine djece i visine majki (r=0,474, p<0,01). Očito je dakle da je visina djece pri upisu u 1. razred osnovne škole u čvršćoj korelaciji s višim roditeljem, neovisno o njegovu spolu. Radi li se možda ipak o dominantnom utjecaju ili možda samo viši roditelj daje više gena za visinu od nižeg roditelja? Poznato je da su djeca niskih roditelja vrlo često viša od njih, a djeca visokih i vrlo visokih u mnogo manjem postotku.[5]

Proučavani pokazatelji rasta djece bili su vrlo slični u podskupinama djece oblikovanim prema stručnoj spremi i radnom statusu njihovih roditelja. Napominjemo da u svom radu nismo utvrđivali materijalnu moć roditelja ispitivane djece, što je sigurno manjkavost rada. Naime, mi ne znamo razlikuju li se i obitelji djece čija su oba roditelja u radnom odnosu bitno po materijalnim prihodima. Pretpostavljamo da te razlike u ispitivanim skupinama nisu značajne, jer je skupina dosta homogena po stručnoj spremi roditelja i po broju obitelji s oba roditelja u radnom odnosu. Nepostojanje razlika prosječnih vrijednosti promatranih pokazatelja rasta u navedenim relativno homogenim podskupinama ipak ne isključuje utjecaj materijalnih prilika na rast djece.

Na osnovi dobivenih rezultata možemo zaključiti da su tjelesna visina i težina djece pri upisu u 1. razred osnovne škole u statistički značajnoj pozitivnoj korelaciji s visinom roditelja. Korelacije su više između tjelesne visine i težine djece i visine njihovih očeva. Ipak, iz korelacije dobivene u skupini djece majki jednako visokih ili viših od očeva da se zaključiti da se ne radi o utjecaju oca/majke nego višeg roditelja. Samo dio pokazatelja rasta djece pri rođenju u statistički je značajnim pozitivnim korelacijama s visinom roditelja (sva tri pokazatelja s visinom majki i samo jedan s visinom očeva). Vrlo je vjerojatno da je u tom razdoblju utjecaj majke na veličinu djeteta dominantniji. Nadalje, i visina i težina djece pri upisu u 1. razred osnovne škole u statistički su značajnim pozitivnim korelacijama s pokazateljima rasta djece pri rođenju.

LITERATURA

1. *Prebeg Ž*. Tjelesni rast i razvoj. U: Drobnjak P, ur. Ginekologija dječje i adolescentne dobi. Zagreb: Jumena; 1980, str. 35–56.
2. *Zergollern Lj*. Poremećaji rasta i razvoja. U: Zergollern Lj, ur. Pedijatrija. Zagreb: Naprijed; 1994;1371–8.
3. *Barišić I, Kurjak S, Zergollern Lj*. Rast i razvoj djeteta. U: Zergollern Lj. i sur. Pedijatrija. Zagreb: Naprijed; 1994;65–139.
4. *Hintz RL*. Disorders of growth. U: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher K, ur. Principles of internal medicine. McGraw Book Company: 1998; 1999–2002.
5. *Luo ZC, Albertsson-Wikland K, Karlberg J*. Target height as predicted by parental heights in a population-based study. Pediatr Res 1998; 44(4):563–571.
6. *Tanner JM, Goldstein H, Whitehouse RH*. Standards for children´s height at age 2–9 years allowing for height of parents. Arch Dis Child 1970;45:755–762.
7. *Himes JH, Roche AF*. Parent-specific adjustments for assessment of recumbent lenght and stature. Monographs in Pediatrics 1981;13:1–88.
8. *Byard PJ, Siervogel RM, Roche AF*. Familial correlation for serial measurements of recumbent lenght and stature. Ann Hum Biol 1983;10: 281–293.
9. *Cole TJ*. A simple charts to identify non-familial short stature. Arch Dis Child 2000;83:173–176.
10. *Voigt M, Schneider KTM, Jahrig K*. Comprehensive analysis of all the newborn during 1992 in the Federal Republic of Germany. Geburtshilfe Frauenheilkunde 1997;57(5):246–255.
11. *Whitfield JB, Treloar SA, Zhu G, Martin NG*. Genetic and non-genetic factors affecting birth-weight and adult body mass index. Twin Res 2001;4(5):365–370.
12. *Denke M, Wilson JD*. Assessment of nutritional status. U: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher K, ur. Harrisons Principles of internal medicine. New York-London-Toronto: McGraw Hill; 1998;448–52.
13. *Božikov J, Ivanković D, Kern J, Kopjar B, Luković G, Vuletić S*. Osnove statističke analize za medicinare. Zagreb: Medicinska naklada; 1991.
14. *Ginsburg E, Livshits G, Yakovenko K, Kobyliansky E*. Major gene control of human body height, weight and BMI in five ethnically different populations. Ann Hum Genet 1998;62(4):307–322.
15. *Škarić-Jurić T, Ginsburg E, Kobyliansky E, Malkin I, Narančić-Smolej N, Rudan P*. Complex segregation analysis of body height, weight and BMI in pedigree data from Middle Dalmatia, Croatia. Coll Antropol 2003;27(1):135–149.
16. *IJzerman RG, Stehouwer CDA, Boomsma DI*. Evidence for genetic factors explaining the birth weight-blood pressure relation. Hypertension 2000;36:1008–1012.
17.

* * *

Vijesti
News

HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR – CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION
HRVATSKO DRUŠTVO ZA GINEKOLOŠKU ENDOSKOPIJU
CROATIAN SOCIETY FOR GYNAECOLOGICAL ENDOSCOPY
www.hdge-hr.com

II. HRVATSKI KONGRES GINEKOLOŠKE ENDOSKOPIJE S MEĐUNARODNIM SUDJELOVANJEM

Dubrovnik, 21.—24. lipnja 2006.

Informacije: Doc. dr. sc. Miroslav Kopjar, e-mail: miroslav.kopjar@zg.t-com.hr; igor.maricic2@zg.t-com.hr
Mob.: 091/42 40007, fax: 01/48 54 671

Klinička zapažanja
Clinical observations

NEPREPOZNATI PARAGANGLIOM STRAŽNJEG MEDIJASTINUMA – ANESTEZIOLOŠKI RIZIK

UNSUSPECTED POSTERIOR MEDIASTINAL PARAGANGLIOMA – ANESTHETIC RISK

JASNA ŠPIČEK MACAN, VIŠNJA MAJERIĆ KOGLER, VJEKOSLAV KARADŽA, JANA KOGLER*

Deskriptori: Paragangliom – kirurgija, patofiziologija; Tumori medijastinuma – kirurgija, patofiziologija; Anestezija, opća; Intraoperacijske komplikacije

Sažetak. 70-godišnja bolesnica hospitalizirana je zbog planirane torakotomije i biopsije tumora donjeg dijela stražnjeg medijastinuma nepoznate etiologije. Bolesnica nije imala simptoma u vezi s tumorom, a prilikom prijeoperacijskog anesteziološkog pregleda procijenjena je kao ASA III. Uvod u anesteziju protekao je uobičajeno stabilno. Prvim intraoperacijskim dodirom tumora došlo je do naglog nastanka hemodinamske nestabilnosti, karakterizirane izrazitom hipertenzijom i tahiaritmijom. Prvo smo produbili anesteziju. Ubrzo smo povezali nastanak hipertenzije s kirurškom manipulacijom tumora i posumnjali da se radi o hormonski aktivnom tumoru koji izlučuje kateholamine. U daljnjem tijeku primjenjivali smo atenolol, gliceroltrinitrat te anestetike. Bolesnica je ekstubirana 5 sati nakon dolaska u jedinicu intenzivnog liječenja. Poslijeoperacijski tijek protekao je hemodinamski stabilno. Vrijednosti kateholamina u 24-satnom urinu bile su značajno povišene. Definitivni patohistološki nalaz ekstirpiranog tumora dokazao je naše sumnje. Radilo se o medijastinalnom paragangliomu.

Descriptors: Paraganglioma – surgery, physiopathology; Mediastinal neoplasms – surgery, physiopathology; Anesthesia, general; Intraoperative complications

Summary. A 70-year old female patient was admitted to the hospital because of scheduled thoracotomy and biopsy of posterior mediastinal retrocardiac tumor of unrecognized etiology. The patient had no complaints regarding the tumor. Routine anesthesiological preoperative examination revealed status ASA III. Induction in anesthesia was usually stable. At the moment when the surgeon intraoperatively touched the tumor, hemodinamic instability started and arterial blood pressure and heart rate dramatically increased. Our first reaction was to deepen the anesthesia. Very soon it was obvious that blood pressure increased by the surgeon's manipulation of the tumor and we started to doubt on catecholamine-secreting tumor. During the course of the operation there were several hypertensive episodes and we managed them by alternately using atenolol, glyceroltrinitrate and anesthetic drug. The patient was extubated 5 hours after transfer to the intensive care unit. Postoperative period was hemodynamically stable. The level of catecholamines in 24-hour urine collection was significantly increased. Pathohistologic diagnosis was mediastinal paraganglioma.

Liječ Vjesn 2006;128:20–22

Paragangliom i feokromocitom su tumori građeni od kromafinih stanica. U 40–60% slučajeva manifestiraju se kliničkom slikom koja nastaje kao posljedica prekomjernog lučenja kateholamina (epizode visokog arterijskog tlaka, srčane aritmije, znojenja te glavobolja). Liječe se kirurški. Zbog funkcionalnih svojstava tumora svaka manipulacija oko njega može dovesti do značajnih hemodinamskih poremećaja i vitalno ugroziti bolesnika. Anesteziološki postupak rizičan je i u pripremljenih bolesnika, a rizik je izrazito visok u bolesnika koji nisu pripremljeni.[1] Medijastinalni paragangliomi su rijetki tumori koji čine manje od 1% svih medijastinalnih tumora i manje od 2% svih feokromocitoma. Najčešće su asimptomatski i otkrivaju se tijekom kirurškog zahvata.[2]

Prikazujemo bolesnicu s preoperativno neprepoznatim medijastinalnim paragangliomom.

Prikaz bolesnika

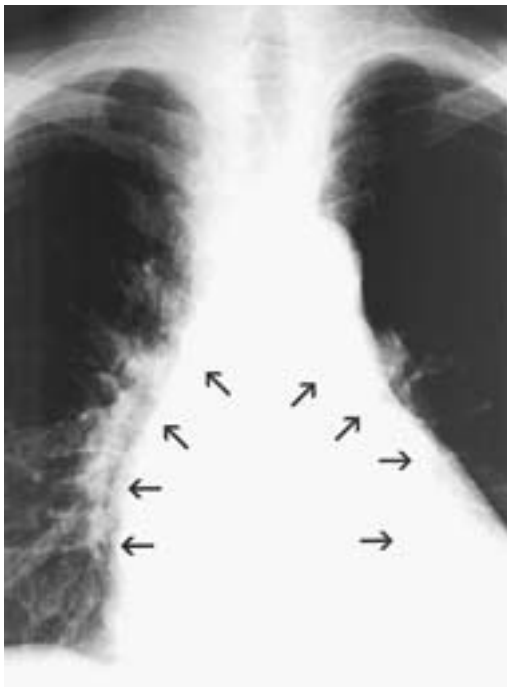
70-godišnja bolesnica R. Đ. hospitalizirana je u Klinici za torakalnu kirurgiju Klinike za plućne bolesti Jordanovac zbog planirane torakotomije i biopsije tumora donjeg dijela stražnjeg medijastinuma nepoznate etiologije.

Anamneza je bila nespecifična. U obitelji nije bilo srčanih bolesnika. Bolesnici je prije 20 godina učinjena histerektomija i adneksektomija zbog mioma uterusa. Prije 8 godina imala je cerebrovaskularni inzult (CVI) s posljedičnom homonimnom hemianopsijom, a prije 3 godine preboljela je recidiv CVI-a s diskretnom ljevostranom hemiparezom. Tijekom prvog inzulta otkrivena je i fibrilacija atrija. Liječena je verapamilom, digitalisom i salicilatima. Bolesnica nije imala simptoma u vezi s tumorom. Pri rutinskome kardiološkom pregledu u drugoj ustanovi ultrazvukom srca otkrivena je tumorska tvorba za koju se nije moglo utvrditi da li je smještena intrakranijalno ili ekstrakardijalno. Upućena je na daljnju kardiološku obradu u Kliniku za bolesti srca i krvnih žila Medicinskog fakulteta i KBC-a Zagreb.

* **Odjel za anesteziju i intenzivno liječenje, Klinika za torakalnu kirurgiju, Klinička bolnica Jordanovac, Zagreb** (Jasna Špiček Macan, dr. med; prof. dr. sc. Višnja Majerić Kogler, dr. med.; Vjekoslav Karadža, dr. med.; Jana Kogler, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. J. Špiček Macan, Odjel za anesteziju i intenzivno liječenje, Klinika za torakalnu kirurgiju, Klinička bolnica Jordanovac, Jordanovac 104, 10 000 Zagreb

Primljeno 27. travnja 2004., prihvaćeno 4. listopada 2005.



Slika 1. *Radiogram pluća: tumorska tvorba donjeg dijela stražnjeg mediastinuma (ljubaznošću dr. Marijana Gorečana)*
Figure 1. *Chest radiogram: tumorous mass in the posterior lower mediastinum (by courtesy of Dr. Marijan Gorečan)*



Slika 2. *Radiogram pluća profil: tumorska tvorba potiskuje jednjak straga (ljubaznošću dr. Marijana Gorečana)*
Figure 2. *Chest radiogram profile: tumorous mass pushes the oesophagus backward (by courtesy of Dr. Marijan Gorečan)*

Detaljno učinjenom obradom (transezofagealni UZ srca, koronarografija, pasaža jednjaka, CT mozga, multifazični MSCT toraksa) nađen je relativno dobro ograničen, velik, slabo vaskularizirani solidni tumor koji je bio smješten retrokardijalno, vršio pritisak na lijevi atrij i jednjak te prema gore razmicao bronhe, a prema dolje dopirao do dijafragme (slika 1. i 2). Diferencijalnodijagnostički postavljena je sumnja na sarkom. Obradom nisu dokazane metastaze. Cijelo vrijeme obrade bolesnica je bila normotenzivna s fibrilacijom atrija u EKG-u prosječne frekvencije oko 60/min.

Rutinskim prijeoperacijskim anesteziološkim pregledom zbog svega navedenog bolesnica je procijenjena kao ASA III (preoperativna procjena operacijskog rizika Američkog anesteziološkog društva). Svi prijeoperacijski laboratorijski nalazi bili su u granicama normale. Plućni funkcionalni testovi bili su potpuno uredni.

Večer prije operacije bolesnica je popila l tabletu nitrazepama od 5 mg. Na dan operacije u 6 sati ujutro dobila je reviparin 1750 i.j. supkutano. Jedan sat prije operacije dobila je 1,2 grama amoksila i klavulanske kiseline iv. i tabletu midazolama od 15 mg. Nakon dolaska u operacijsku salu, bolesnici su kanilirane periferna vena i arterija koja je spojena na monitor za invazivno mjerenje tlaka i EKG. U lokalnoj anesteziji uveden je centralni venski kateter. Oksigenacija je neinvazivno praćena pulsoksimetrom. Prvi izmjereni arterijski tlak u operacijskoj sali bio je 170/90. Puls je bio 78/min. Preoksigenacija je provedena putem maske tijekom 2 minute. Za uvod u anesteziju bolesnica je dobila 5 mg midazolama, 0,2 mg fentanila, 70 mg propofola i 50 mg rokuronija. Nakon intubacije lijevim Carlensovim tubusom broj 37, bolesnica je ventilirana kontroliranom mehaničkom ventilacijom, mješavinom kisika i zraka u omjeru 50:50. Arterijski tlak bio je 140/70. Rokuronij je nastavljen u kontinuiranoj infuziji u dozi od 42 ml/sat. Propofol je također nastavljen kontinuirano u dozi od 20 ml/sat. Uvod u anesteziju i namještanje bolesnice u desni bočni položaj protekli su uobičajeno stabilno. Nekoliko minuta prije incizije kože bolesnica je dobila još 0,1 mg fentanila.

Ulaskom u prsnu šupljinu i prvim dodirom jasno prikazanog, na prvi pogled oštro ograničenog tumora došlo je do naglog porasta arterijskog tlaka i tahiaritmije. Budući da do tada ništa nije upućivalo na funkcionalnu aktivnost tumora, naša prva reakcija bila je produbiti anesteziju dodavanjem veće količine anestetika, kombinacijom analgetika i povišenjem doze propofola kontinuirano do 50 ml/h (500 mg/h). Hemodinamika se mijenjala ovisno o kirurškoj manipulaciji tumora pa smo uključili još i inhalacijski anestetik sevofluran (do 4%) ne bismo li ipak stabilizirali stanje bolesnice. Budući da ni to nije pomoglo, uveli smo gliceroltrinitrat u dozi od 2 μg/kg/min i dozu povisivali do 8 μg/kg/min. Ubrzo je postalo jasno da je hemodinamska nestabilnost direktna posljedica dodira tumora. Vrijednosti arterijskog tlaka kretale su se od 260/140 mmHg za vrijeme manipulacije oko tumora do oko 60/40 mmHg nakon što bi manipulacija prestala. Hipotenzija je bila posljedica utjecaja lijekova koji su davani u svrhu sniženja tlaka i zahtijevala je izrazitu spretnost anesteziologa u smanjenju ili potpunom zaustavljanju tijeka kontinuiranih infuzija i inhalacijskog anestetika, u svrhu normalizacije arterijskog tlaka. Povišenje tlaka pratila je i tahiaritmija do 140/min. Budući da se tumor mogao radikalno odstraniti, nije učinjena samo planirana biopsija. Operacija je nastavljena uz primjenu atenolola iv. u dozi od 1 do 2 mg u bolusu te povećanjem volumnog postotka sevofluran pri svakom povišenju tlaka. Operacija je trajala tri i pol sata. U bolesnice je učinjena ekstirpacija tumora i parcijalna resekcija perikarda. Tijekom operacije bolesnica je dobila 21 ml fentanila, tj. 1,05 mg, 1500 ml 6% HAES-a, 1500 ml kristaloidnih otopina. Procijenjeni gubitak krvi nadoknađen je sa 740 ml koncentrata eritrocita. Ventilacija i oksigena-

cija, kontrolirane putem respiratornog monitoringa i analizom plinova u arterijskoj krvi, bile su dobre. Nakon što je tumor u cijelosti izvađen, bolesnica je kraće vrijeme bila hipotenzivna. Arterijski tlak i puls potpuno su stabilizirani obilnom volumnom nadoknadom i ostali takvi do kraja operacije. Nakon operacije odvezena je u jedinicu intenzivnog liječenja i spojena na ventilator. U daljnjem tijeku postupno je odvajana od respiratora asistiranim modalitetima ventilacije. Ekstubirana je nakon 5 sati. Bolesnica je bila orijentirana u vremenu i prostoru, bez neurološkog deficita. Još u sali uveden je urinarni kateter za kontrolu diureze i balansa tekućina te u svrhu skupljanja 24-satnog urina. Intraoperacijska citološka analiza otiska tumora nije upućivala na postavljenu kliničku sumnju. Vrijednosti kateholamina u 24-satnom urinu bile su trostruko povišene (adrenalin 290 nmol/diureza, noradrenalin 1227 nmol/diureza). Nakon 7 dana dobili smo patohistološki nalaz paraganglioma. Godinu dana nakon operacije, na kontrolnom pregledu bolesnica je bez simptoma vezanih uz tumor, s normalnim vrijednostima kateholamina u urinu.

Rasprava

Paragangliomi mogu nastati u bilo kojem paragangliju, a izrazito su rijetki tumori medijastinuma. Primarno su funkcionalno aktivni tumori koji prekomjerno stvaraju i oslobađaju kateholamine stvarajući tipičnu kliničku sliku. Mogu biti dobroćudni i zloćudni. Terapija izbora uvijek je kirurška bilo da se radi o radikalnoj operaciji ili redukciji tumorske mase. Za razliku od ostalih tumora koji oslobađaju kateholamin obično su asimptomatski do odlaska na operaciju što predstavlja velik problem za anesteziologa, a intraoperativno nastali hemodinamski poremećaji mogu vitalno ugroziti bolesnika.[3] Smrtni ishod opisan je u 37% bolesnika s paragangliomom zbog teške intraoperativne hipertenzije ili hipotenzije.[2] Naša bolesnica je u anamnezi imala dva CVI-a i fibrilaciju atrija koji mogu biti, ali najčešće nisu tipični za tumore koji oslobađaju kateholamin. Dapače, cijelo se vrijeme kontrolirala u kardiološkoj ambulanti i uz preporučenu terapiju nije imala nikakvih subjektivnih tegoba. Rutinskim pregledom uočena je velika tumorska tvorba u medijastinumu koja je zbog nedostatka dijagnostičkih mogućnosti zahtijevala otvorenu biopsiju.

Iako neki autori opisuju nagli nastanak hipertenzije i tahikardije već pri uvodu u anesteziju bolesnika s paragangliomom,[1,4] to nije bio slučaj s našom bolesnicom. Uvod u anesteziju protekao je stabilno. Ništa nije upućivalo da se radi o paragangliomu. Hipertenzija i tahiaritmija nastale su naglo tek nakon otvaranja prsnog koša i direktnog dodira s tumorom. Diferencijalnodijagnostički u obzir je dolazila preplitka anestezija i eventualni razvoj maligne hipertermije. Prema uobičajenom anesteziološkom protokolu, prvo smo produbili anesteziju. Malignu hipertermiju isključili smo zbog normotermije bolesnice i normalnih vrijednosti CO_2 u izdahnutom zraku. Bolesnica je, posebice s obzirom na dob i anamnezu postala vitalno ugrožena i njezino je stanje zahtijevalo velik angažman u snižavanju arterijskog tlaka i pulsa.

Brojni radovi upozoravaju da na perioperacijski tijek bolesnika s paragangliomom utječu: dovoljno duga prijeoperacijska medikamentna priprema čiji je cilj adekvatna adrenergička blokada; veličina tumora; trajanje anestezije; te velika spretnost anesteziologa i kirurga i njihova zajednička suradnja.[5,6] Naša bolesnica nije bila pripremljena, tumor je bio relativno velik (8×5×3 cm) i mi nismo očekivali takav tijek događaja. Kada je postalo jasno da je hemodinamska nestabilnost u direktnoj vezi s manipulacijom tumora, konačno smo primijenili β-blokatore koji su najefikasnije stabilizirali tlak i puls. Naravno da smo osim s izrazitom hipertenzijom, imali problema i s hipotenzijom koja bi nastala svaki put nakon puštanja tumora iz ruke, zbog učinka lijekova koji su udruženo jako snižavali tlak, a podražaja nije bilo. Izbor anestetika, na sreću, bio je povoljan za bolesnicu tako da je i to pridonijelo uspješnom ishodu operacije.

Zaključak

Anesteziološki postupak u bolesnika s neprepoznatim tumorom koji oslobađa kateholamin kao što je medijastinalni paragangliom, znači velik perioperacijski rizik za bolesnika i izazov za anesteziologa. Nastanak perioperativne hemodinamske nestabilnosti u takvih tumora ne može se prevenirati. U takvom slučaju važno je poznavati preporuke struke. Od velikog značenja bilo bi u diferencijalnu dijagnostiku tumora stražnjeg medijastinuma svakako ubrojiti asimptomatske tumore koji seceniraju kateholamin i pri sumnji na takav slučaj provesti dodatnu preoperativnu obradu i dokazati njihovo postojanje. Rano otkrivanje i adekvatna prijeoperacijska priprema, uz timski rad anesteziologa i kirurga, može rezultirati uspješno završenim kirurškim zahvatom.

LITERATURA

1. *Morgan GE Jr, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP Jr.* Clinical anesthesiology. New York, Chicago: Lange Medical Books/McGraw Hill; 2002: str. 222–223,747–8.
2. *Mitra S, Puri GD, Chalam M, Chari P.* Anesthetic hazards in a previously unsuspected case of posterior mediastinal paraganglioma. Anesth Analg 1995;81:1097–8.
3. *Kinney MAO, Warner ME, vanHeerden JA i sur.* Perianesthetic risks and outcomes of pheochromocytoma and paraganglioma resection. Anesth Analg 2000;91:1118–23.
4. *Luo A, Guo X, Yi J, Ren H, Huang Y, Ye T.* Clinical features of pheochromocytoma and perioperative anesthetic management. Chin Med J 2003;116:1527–31.
5. *Williams DT, Dann S, Wheeler MH.* Pheochromocytoma – views on current management. Eur J Surg Oncol 2003;29:483–90.
6. *Pederson LC, Lee JE.* Pheochromocytoma. Curr Treat Opt Oncol 2003; 4:329–37.

INTRAHIOIDNA CISTA DUKTUSA TIROGLOSUSA

THYROGLOSSAL DUCT CYST IN HYOID BONE

MARIJAN KOVAČIĆ, IVICA NEKIĆ*

Deskriptori: Cista duktusa tiroglosusa – dijagnostika, kirurgija; Jezična kost – patologija, kirurgija

Sažetak. Cista duktusa tiroglosusa najčešće je lokalizirana u tirohioidnom području, nešto rjeđe iznad jezične kosti, u području baze jezika kao i neposredno iznad prsne kosti. Njezina pojava u tijelu jezične kosti prava je rijetkost. U ovom je radu prikazan slučaj atipične intrahioidne ciste duktusa tiroglosusa u 62-godišnjeg bolesnika. Osim bezbolne tvrde otekline u medijalnoj regiji vrata, osnovne su smetnje bolesnika bile otežano disanje i gutanje. Dijagnoza je postavljena uz pomoć ultrazvuka, kompjutorske tomografije i citološke obrade punktata. Odstranjenjem jezične kosti s cistom tiroglosalnog duktusa smetnje bolesnika su nestale u cijelosti. Tijekom jednogodišnjeg praćenja nije zabilježen recidiv bolesti.

Descriptors: Thyroglossal cyst – diagnosis, surgery; Hyiod bone – pathology, surgery

Summary. The thyreoglossal cyst may be located in the intralingual, suprahyoid, thyrohyoid or suprasternal region. Its position in the hyoid bone is extremely rare. In this paper a 62-year-old patient with a big thyreoglossal duct cyst situated in the corps of the hyoid bone is described. Besides a painless solid swelling in the medial neck region, the patient had swallowing and breathing problems, which is unspecific for thyreoglossal duct cyst. By removing the hyoid bone with thyreoglossal duct cyst, the patient's problems completely disappeared and during 1 year long observation no sickness relapse has been noted.

Liječ Vjesn 2006;128:23–24

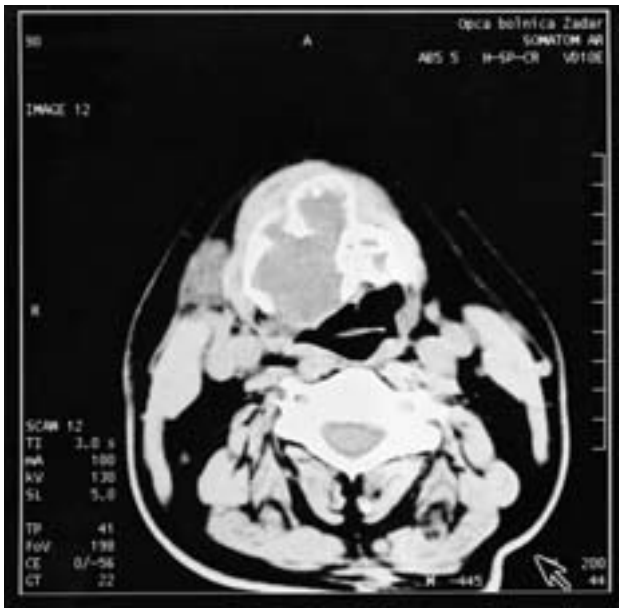
Cista tiroglosalnog duktusa najčešća je kongenitalna tumorska masa u području vrata i u oko 90% bolesnika javlja se u medijalnoj regiji. Najčešće je smještena ispod jezične kosti i iznad štitne žlijezde (80%).[1] Tijekom gutanja prati elevaciju larinksa, kao i protruziju jezika.

U pravilu je asimptomatska. Može se pojaviti u bilo kojoj životnoj dobi tijekom infekcije gornjeg respiratornog trakta. Nerijetko poprima oblik apscesa medijalne regije vrata koji može imati za posljedicu formiranje inkompletne fistule.[2] Razlog nastajanja ciste duktusa tiroglosusa je greška obliteracije duktusa koja se zbiva tijekom 5. i 10. tjedna embrionalnog života.[3] Iako se može pojaviti na bilo kojem dijelu puta kojim štitna žlijezda zauzima svoj položaj na vratu, njezina lokacija u području tijela jezične kosti je prava rijetkost.

Prikaz bolesnika

62-godišnji bolesnik javlja se na pregled zbog bezbolne tumorske tvorbe medijalne regije vrata, otežanog gutanja i protruzije jezika te povremene noćne dispneje u protekle dvije godine. Uz urednu boju i pokretljivost kože te odsutnost boli pri palpaciji, tumorska je tvorba zauzimala prostor submentalne regije u cijelosti sa širenjem u desnu submandibularnu regiju (veličine 11×7 cm).

Indirektnom laringoskopijom vidljiva je posteriorna pozicija baze jezika s pritiskom na epiglotis koji je u cijelosti prekrivao aditus larinksa. Primjenom fiberendoskopije uspijeva se prikazati rima larinksa, kao i glasnice koje nisu bile morfološki izmijenjene i funkcionalno oštećene. Nakon fizikalnog pregleda izvršena je ultrazvučna obrada i citološka punkcija tumorske cistične tvorbe. Citološkom obradom punktata mukoznog izgleda utvrđena je prisutnost upalnih stanica i makrofaga te potvrđena radna dijagnoza ciste medijalne regije vrata. Kompjutoriziranom tomografijom dodatno je potvrđeno da se radi o cističnoj tvorbi koja u cijelosti pripada jezičnoj kosti te potiskuje bazu jezika unatrag prekrivajući s epiglotisom ulaz u grkljan (slika 1). U općoj anesteziji izvršena je ekscizija cistično izmijenjene jezične kosti uz resekciju baze jezika u području foramen cekuma – Sinstrukova procedura (slika 2). Postoperativni oporavak protekao je uredno popraćen odinofagijom blagog stupnja. Tijekom praćenja od ukupno 17 mjeseci nije zabilježen povrat bolesti kao ni druge komplikacije kirurškog zahvata. Cista duktusa tiroglosusa potvrđena je patohistološkom analizom pri kojoj su uočeni otoci tiroidnog tkiva ispremiješani s respiratornim i pločastim epitelom, vezivnim i upalnim stanicama.



Slika 1. *Aksijalni CT jezične kosti s formiranom višelobarnom cistom*
Fig 1. *Axial CT of hyoid bone with thin-walled lobulated cyst formation*

* **Opća bolnica Zadar, ORL odjel** (prim. Marijan Kovačić, dr. med.; Ivica Nekić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prim. M. Kovačić, dr. med., Obala kneza Branimira 2E, 23 000 Zadar

Primljeno 16. svibnja 2005., prihvaćeno 4. listopada 2005.



Slika 2. *U cijelosti odstranjena cistično izmijenjena jezična kost*
Fig 2. *Cyst deformed bone entirely removed*

Rasprava

Osnovne su karakteristike ciste tiroglosalnog duktusa da se pojavljuju u medijalnoj regiji vrata kao bezbolna tvorba i to najčešće u dječjoj dobi smještena ispod nivoa hioidne kosti prosječne veličine od 1 do 3 cm. Pojava ciste u starijim dobnim skupinama, kao i njezin smještaj iznad i u razini hioidne kosti nije rijetkost.[3] Učestalost ciste u području baze jezika je s 2%,[2] dok se smještaj ciste iza hioidne kosti s probojem u larinks ili bez njega navodi u literaturi kao izuzetna rijetkost.[4–6] Formiranje ciste duktusa tiroglosusa u samoj jezičnoj kosti prvi put navode u literaturi Bourjat i sur. 1988. god.,[7] a potom i Podoshin i Tas sa suradnicima, ukupno tri bolesnika.[8,9] Uključujući i ovaj slučaj svi su bolesnici bili starije dobne skupine od 62 godine naviše, većinom ženskog spola (3:1). Za razliku od ostalih bolesnika u kojih je palpabilna tumorska tvorba bila jedini znak bolesti, u našem prikazanom slučaju klinička slika upotpunjena je otežanim gutanjem i disanjem, što pripisujemo znatno većim dimenzijama ciste našeg bolesnika od ostalih prikazanih slučajeva.

Formiranje ciste tiroglosalnog duktusa u jezičnoj kosti može se objasniti prolaskom duktusa kroz hioidnu kost koji zagovara Sinstruk[10] ili penetracijom ciste formirane ispred ili iza jezične kosti te njezino pokrivanje snažnim periostom hioida.[11] Nastanak intrahioidne ciste je moguć i zbog urastanja duktusa formiranog u obliku sifona (Frazerov tijek duktusa) koji je smješten ispod tijela jezične kosti i tvrdo prirastao za periost.[12] Neovisno o lokalizaciji ciste duktusa tiroglosusa pri postavljanju preoperativne dijagnoze poželjno je utvrditi prisutnost štitne žlijezde u paratrahealnom položaju primjenom UZ ili scintigrafskom metodom, kao i isključiti malignu transformaciju same ciste primjenom citološke punkcije.[13] Konačna dijagnoza ciste tiroglosalnog duktusa je histološka obrada preparata koji po Haaru i Batsakisu i sur.[14,15] treba biti definiran cističnim prostorom okruženim respiratornim epitelom uz fokuse pločastoga metaplastičnog epitela i pokoji otok tiroidnih folikula ispunjenih koloidom, što odgovara i nalazu našeg bolesnika.

Zaključak

Cista tiroglosalnog duktusa može se pojaviti na bilo kojoj razini silaznog puta štitne žlijezde pa tako i u jezičnoj kosti. Iako je njezina pojava na toj lokaciji izuzetno rijetka, tijekom dijagnostike potrebno je poštovati detekciju štitne žlijezde te isključiti njezinu malignu transformaciju. Pri kirurškom liječenju treba poštivati Sinstrukovu proceduru, a histološkom obradom potvrditi dijagnozu ciste duktusa tiroglosusa.

LITERATURA

1. *Lee DL*. Congenital anomalies of head and neck. U: Snow JBjr, Ballenger JJ, ur. Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery. Hamilton: BC Decker Inc; 2003;1075.
2. *Allard RHB*. The Thyreoglossal cyst. Head Neck Surg 1982;5:134–46.
3. *Katz AD, Hachigian M.* Thyroglossal Duct Cysts. Am J Surg 1988; 155:741–3.
4. *Slotnik D, Som PM, Giebfried J, Biller HF*. Thyreoglossal duct cysts that mimic laryngeal masses. Laryngoscope 1987;97:742–5.
5. *Shaari CM, Ho BT, Som PM, Urken ML*. Large thyreoglossal duct cyst with laryngeal extension. Head Neck 1994;16:586–8.
6. *Kovačić M*. Cista duktusa tireoglosusa. Liječ Vjesn 1999;121:122–5.
7. *Bourjat P, Cartier J, Woerther JP*. Thyreoglossal duct cyst in hyoid bone. CT confirmation. J Comput Assist Tomogr 1988;12:871–3.
8. *Podoshin L, Fradis M, Goldstein J, Misselevitch I, Boss JH*. Intrahyoid thyreoglossal cyst. J Laryngol Otol 1989;103:539–42.
9. *Tas A, Karasalihoglu AR, Yagiz R, Doganay L, Guven S*. Thyreoglossal duct cyst in hyoid bone: unusual location. J Laryngol Otol 2003;117: 656–7.
10. *Sinstruk WE*. The surgical treatment of the thyroglossal tract. Ann Surg 1920;71:121–4.
11. *Harisawa M, Sasaki J, Niinomi N, Yamamoto T, Ito T*. Thyroglossal duct remnant penetrating the hyoid bone – A case report. J Pediatr Surg 1998;33:725–26.
12. *Amr M*. Cervical cystis, sinuses, and fistulae of branchial pharyngothymic duct and thyroglossal duct origin. Brit J Plast Surg 1963;4: 148–67.
13. *Radkowski D, Arnold J, Healy GB i sur*. Thyreoglossal duct remnants; preoperative evaluation and management. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1991;117:1378–81.
14. *Haar JG, Boulos EJ, Sadeghi MH, Sheffer J*. Association of a thyroglossal duct cyst and a dermoid cyst in the neck. Ann Otol Rhinol Laryngol 1981;90;181–2.
15. *Batsakis JG, El-Naggar AK, Luna MA*. Thyroid gland ectopias. Ann Otol Rhinol Laryngol 1996;105:996–1000.

KOMPLEMENTARNE METODE VOĐENJA PORODA

COMPLEMENTARY DELIVERY METHODS

MIRNA VUKOVIĆ BOBIĆ, DUBRAVKO HABEK*

Deskriptori: Porođaj – metode

Sažetak. Komplementarne metode u porodništvu vezane su uz humanizaciju poroda i rodiljnu slobodu u odlučivanju o načinu rađanja kod »normalnog poroda«. One obuhvaćaju različite položaje za rađanje, kao i pomagala (porodni stolac, porodni kotač) i porod u vodi. U članku su navedeni rezultati recentnih istraživanja koja su navedene načine rađanja uspoređivali s klasičnim rađanjem u položaju na leđima. Prednosti opisivanih načina rađanja obuhvaćaju kraće trajanje poroda, smanjenu potrebu za stimulacijom poroda, manji udio primjene analgetika, rodiljno prihvaćanje opisivanih načina rađanja uz istodobno jednaku sigurnost za majku i dijete kao i kod klasičnog načina rađanja. Porod u vodi ima navedene prednosti uz strogo poštivanje pretpostavki, kontraindikacija i mjera za nadzor poroda u vodi.

Descriptors: Delivery, obstetric – methods

Summary. Complementary methods in obstetrics are related to humanization of delivery and woman's decision on the mode of delivery in normal labor. The methods include various birthing positions, aids such as delivery chair, birthing wheel, etc., and water delivery. Results of recent studies comparing these methods with classic delivery in supine position are presented. The advantages of these alternative methods of delivery include shorter duration of delivery, reduced need of labor induction, lower use of analgesics, and women's acceptance of these methods of delivery with the same level of maternal and neonatal safety as in classic delivery. All these advantages apply to water delivery providing the prerequisities, contraindications and measures of surveillance are strictly met.

Liječ Vjesn 2006;128:25–30

Naglim razvojem tehnike, posebice u drugoj polovici 20. stoljeća dolazi do punog procvata njezine primjene u nadzoru poroda 70-ih godina. Metode za peripartalni nadzor nalaze primjenu u okviru tzv. asistiranog poroda i bez njih je nemoguće zamisliti suvremeno vođenje poroda (kardiotokografija, fetalna pH-metrija, indukcija/akceleracija poroda oksitocinom/prostaglandinima, spazmoanalgezija, epiziotomija, vakuumska ekstrakcija, epiduralna analgezija itd.).

Osamdesetih godina 20. stoljeća sve se više uvodi pojam tzv. »prirodnog poroda«, koji se smatrao komplementarnim pristupom u porodništvu. Navedeni je pristup danas sastavni dio modernog porodništva, koje navedenu tehniku za nadzor ne isključuje, već je u svakom trenutku u slučaju potrebe ima na raspolaganju.

Preokret u pristupu porodu rezultat je prihvaćanja rađanja ne samo kao pukog tjelesnog akta rađanja, već kao psihosocijalnog događaja golemih dimenzija za rodilju i njezina partnera. Dopuštena sloboda donošenja odluke o najugodnijem načinu rađanja, ako se radi o »normalnom porodu«, omogućuje rodilji i njezinoj obitelji pozitivan doživljaj poroda. Dopuštena sloboda rodilje rezultat je težnje za humanizacijom čina poroda u suvremenom društvu.

Položaji za rađanje

Uvod

Kako se tek odnedavno rodilji u nas pruža puna sloboda u izboru položaja za rađanje, u okviru metoda komplementarnog vođenja poroda bit će navedeni i različiti položaji za rađanje, iako oni sami nisu dio komplementarnog porodništva.

U europskome kulturnom krugu je do 18. stoljeća klasični položaj za rađanje bio uspravan, sjedeći (na stolcu). U mnogim je kulturama takav položaj zadržan do danas.

Prijelazom vođenja poroda od primalje na liječnika početkom 18. stoljeća, stolac za rađanje je zamijenjen krevetom. Mauriceau 1738. godine u Francuskoj uvodi asistirani porod u vodoravnom položaju sa svrhom olakšavanja pregleda i primjene medicinskih postupaka, a ne zbog toga što bi taj položaj značio prednost za majku ili dijete. Otada pa sve do danas, smatraju Gallo i suradnici, vodoravni se položaj ustalio u opstetričkoj praksi, bez sumnje zbog inercije, nedostatka kritičkog mišljenja te primjene modernih metoda nadzora poroda i udobnosti opstetričara pri pregledavanju rodilje.[1] Različiti liječnički postupci (porod kliještima, okret, embriotomija) mogli su se lakše izvesti u položaju rodilje na leđima i konačno je i kod normalnog poroda uveden vodoravan položaj za rađanje.

Pretežno kritičan stav, s obzirom na sve rasprostranjeniju primjenu tehnike u porodništvu, dvije stotine godina nakon opisanog razvoja doveo je do promjene u razmišljanju primalja i liječnika, a rodilje su dobile veću slobodu u odlučivanju o načinu rađanja svoga djeteta. Ležeći položaj, osobito za islamske rodilje, predstavlja nezaštićeni položaj kod kojeg se njihovo intimno područje izlaže »nekomu nepoznatom«, a posljedica su stid i nesigurnost. Rodiljama je po-

* **Klinička bolnica Osijek** (dr. sc. Dubravko Habek, dr. med.; Mirna Vuković Bobić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. M. Vuković Bobić, Sarvaška 8, 31 000 Osijek

Primljeno 19. srpnja 2003., prihvaćeno 6. svibnja 2005.

trebno omogućiti slobodu kretanja i izbora položaja koji im odgovara za vrijeme rađanja, osim ako to ograničenje nije potrebno zbog preveniranja ili ispravljanja komplikacija tijekom poroda, ne potičući rađanje samo u položaju kad su leđa na ravnome, a noge podignute.[2] Prisila na neki položaj za rađanje opravdana je samo u svrhu zdravlja majke i djeteta, a manji troškovi i odterećenje medicinskog osoblja nisu dovoljan razlog za vezanje rodilje uz krevet.[3] Sve više rodilišta nudi uz porodni krevet i porodni stolčić ili stolac (njem. Gebärhocker/Gebärstudhl; engl. birthing stool, chair) ili pak porodni kotač (Geburtsrad, Roma-Rad).

Položaji za rađanje mogu biti uzdužni: stojeći, sjedeći, polusjedeći, čučeći, litotomijski – na leđima, bočni i koljensko-lokalni.

Literaturni i povijesni pregled

Uza sve učestalije rađanje u nekim od navedenih položaja od 90-ih godina prošlog stoljeća javljaju se i studije koje nastoje usporediti klasični položaj u krevetu s navedenima.

Gardosi i sur. su 1989. g. u Lancetu objavili rezultate prospektivne kontrolirane studije koja je obuhvaćala 427 prvorotki od kojih je 218 rađalo u čučećem položaju, a 209 u klasičnome. Rezultati su ovi: manji udio porođaja forcepsom, značajno kraće trajanje drugoga porodnog doba, uz isti perinatalni ishod novorođenčadi u obje grupe, kao i postpartalno krvarenje i edem vulve.[4] Slične rezultate imali su Racinet i sur. objavljene 1999. g. uz naglasak da iako nisu utvrdili medicinsku prednost čučećeg položaja, uzevši u obzir trajanje izgona, neonatalni status, učestalost krvarenja, stanje međice, nalaze da čučeći položaj ne iscrpljuje i da može pružiti veću udobnost ženi koja odluči rađati u tom položaju.[5]

Prema kohortnoj studiji Golaya i sur. čiji su rezultati objavljeni 1993. g. kod poroda u čučećem položaju značajno je manja potreba za oksitocinskom stimulacijom tijekom drugoga porodnog doba, znatno je manji udio ozljeda međice koje su manje ozbiljne, kao i znatno manji udio epizotomija u usporedbi s klasičnim položajem. Nije utvrđena statistički značajna razlika komplikacija trećega porodnog doba i neonatalnih komplikacija između ispitivanih skupina.[6]

Gallo i sur. usporedbom okomitih s vodoravnim položajem za rađanje nalaze manju učestalost pojave porodne otekline kod okomitih položaja, statistički neznačajne razlike u srednjim vrijednostima Apgar-zbroja i pH umbilikalne krvi, iako su u prosjeku vrijednosti bile više kod okomitih položaja, statistički neznačajnu razliku u učestalosti epizotomija, kao i u potrebi za analgezijom. Pronašli su statistički znatno niže vrijednosti pO_2, pH majčine krvi, povišene vrijednosti pCO_2 majčine krvi krvi i negativan deficit baza u rodilja u vodoravnom položaju, a također su utvrđene bitne razlike u trajanju poroda u navedenim položajima rađanja. Prosječno je porod u nulipara u okomitom položaju trajao 6 sati i 18 minuta, dok je i vodoravnome za istu skupinu prosječno trajanje iznosilo 12 sati i 48 minuta. Statistički je značajna razlika i u trajanju poroda u multipara, u okomitom položaju prosječno 2 sata i 8 minuta, nasuprot 3 sata i 59 minuta u vodoravnom položaju.[1]

Gupta i sur. su 2000. g. objavili rezultate metaanalize 18 randomiziranih kontroliranih pokusa kojom su nastojali utvrditi dobrobit i rizike pojedinih položaja tijekom drugoga porodnog doba. Rađanje u nekom od okomitih, odnosno bočnom položaju u usporedbi s ležećim položajem udruženo je s kraćim trajanjem drugoga porodnoga doba (za prosječno 5,4 minute), manjim udjelom asistiranog poroda, redukcijom epizotomija, manjim porastom ruptura drugog stupnja, povećanim procijenjenim rizikom gubitka krvi više od 500 ml, smanjenjem jake boli, manjim udjelom poremećaja otkucaja srca čeda iz čega zaključuju da postoje medicinske prednosti rađanja u uspravnom položaju te da rodilje treba informirati o različitim položajima za rađanje, kao i da ih treba ohrabriti u izboru najudobnijeg položaja za rađanje.[7]

Braun i sur. su s pomoću posebnog telemetrijskog sustava sa senzorima za transkutanu registraciju fetalnoga parcijalnog tlaka kisika pratili ovisnost fetalne oksigenacije o majčinu položaju za vrijeme rađanja. Studirani su porodi triju slučajno odabranih rodilja koje su po svom izboru mijenjale različite položaje: klasični položaj za rađanje (ležeći ili bočni), sjedeći, stojeći ili šećući. Kod klasičnog ležećeg ili bočnog položaja nađene su niže vrijednosti fetalne oksigenacije, dok su kod stojećeg, sjedećeg i posebno šećućeg bile znatno bolje.[8]

Studija Shortena i sur., objavljena 2002. g., uspoređuje položaj pri rađanju i stanje međice. Nalaze da bočni položaj karakterizira najviši udio intaktne međice (66,6%), čučeći položaj je bio udružen s najnepovoljnijim perinealnim ishodom (intaktna međica u 42% rodilja), posebice za primipare.[8] Gareberg i sur. 1994. g. uspoređuju stojeći sa sjedećim položajem i nalaze veću učestalost ruptura međice trećeg stupnja (2,5%) u prvoj u usporedbi s drugom skupinom (0,38%). U prvorotki su odnosi bili 4,2% pri stajanju prema 1,0% kod rađanja u sjedećem položaju, pa zaključuju da je rizik od rupture trećeg stupnja rađanjem u stojećem položaju oko sedam puta veći nego kod sjedećeg položaja.[9]

Rohrbacher je 1998. godine objavio rezultate jednogodišnjeg iskustva vođenja poroda u porodnom kotaču (209 poroda – 15% od ukupnih bolničkih poroda), prema kojima je porod kraće trajao (za 30%), meki porodni kanal je u 44% rodilja ostao intaktan, smanjena je potrošnja analgetika.[11]

Porodni stolac (slika 1) posljednjih je desetljeća sve češće u primjeni, međutim nije otkriće suvremene medicine. Bio je poznat još i Starim Egipćanima. Nedavno otkriće američkih arheologa dokazuje činjenicu: pri iskapanju kod Abydosa pronađena je dobro sačuvana porodna stolica, stara više od 3700 godina koja je vjerojatno pripadala princezi Reniseneb.

Stolac je glineni, ima oblik velike opeke s rupom u sredini. Na njoj je slika majke koja drži dijete. U Egiptu su žene posjedovale vlastite porodne stolce. Pronađen stolac izgleda istrošeno iz čega se može zaključiti da je njegova vlasnica rodila mnogo djece.

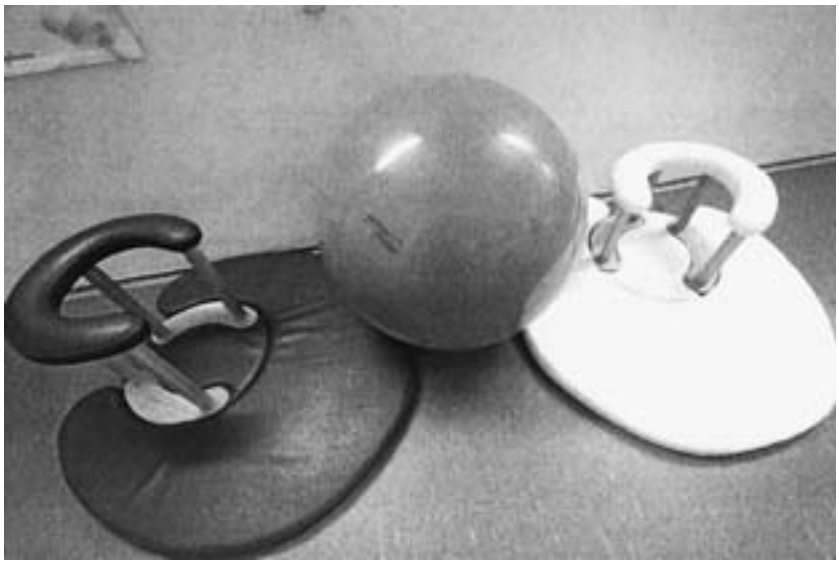
Prema jednom zapisu iz doba Louise Bourgeois udane Boursier (1563.–1636., primalja francuskog dvora), rodilja bi za vrijeme poroda bila potpuno odjevena, smještena na stolcu s naslonom s blagim nagibom prema straga (slika 2). Primalja je dopuštala rodilji da izabere položaj za porod.[12]

Rađanje u uspravnom položaju bilo je uobičajeno sve do sedamnaestog stoljeća. Tada francuski porodničar Mauriceau (1637.–1709.) uvodi porodni krevet.

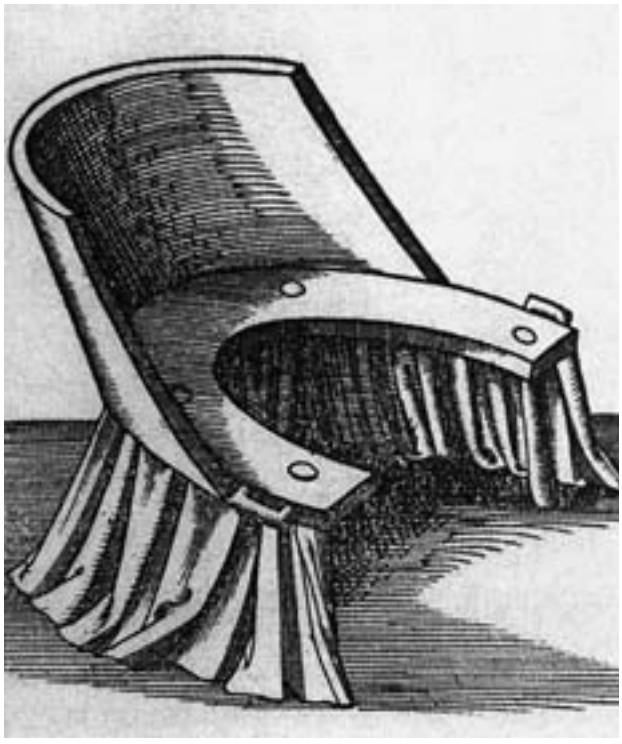
I Marija Terezija, kraljica Mađarske i Češke, pogrešno nazvana austrijskom caricom (1717.–1780.), simbol u povijesti Habsburgovaca (između 1737. i 1756. g., unutar 19 godina rodila je 19-ero djece) svojih je šestero djece rodila na porodnom stolcu.[13]

Uz povratak tzv. prirodnog poroda i uz taj pojam vezane rodiljine slobode u izboru položaja za rađanje, 80-ih i 90-ih godina 20. stoljeća sve se više širi i primjena stolca kao jednog od pomagala kod uspravnih položaja za rađanje.

Jedna od prvih studija koja je pokušala usporediti porod na stolcu s porodom u krevetu (189 poroda) bila je objavljena 1983. g. u Lancetu (Stewart i sur.), gdje su autori tvrdili



Slika 1. *Porodni stolci i porodna lopta*
Figure 1. *Birth Stools and Pelvicball*



Slika 2. *Porodni stolac iz XVI. stoljeća koji je dizajnirao ciriški porodničar Jacques Rueff (Drvorez iz De Conceptu et Generatione, 1554)*
Figure 2. *A chair for deliveries designed by the Zurich obstetrician Jacques Rueff. Wood engraving from De Conceptu et Generatione (1554)*

da nije bilo značajne razlike u trajanju poroda, u potrebi za operativnim dovršenjem poroda, kao i u stanju novorođenčadi poslije rođenja između dvije skupine; kod poroda na stolcu bio je nešto veći gubitak krvi, uz istodobno veći udio žena s intaktnom međicom ili samo površnim ozljedama.[14]

Kafka i sur. 1994. godine objavljuju rezultate usporedbe poroda 140 žena na stolcu s jednakobrojnom kontrolnom skupinom u krevetu, gdje nalaze da nema povišenog rizika za majku i dijete kod poroda na stolcu (uzevši u obzir trajanje poroda, udio i stupanj ozljeda mekih tkiva, gubitak majčine krvi, fetalni ishod, komplikacije u puerperiju). Zaključuju da je porod na stolcu prihvatljiva alternativa tradicionalnom položaju na leđima.[15]

Dvije godine kasnije Burger i suradnici objavljuju rezultate retrospektivne studije koja je obuhvatila 2925 poroda, od toga 138 u stavu zatkom, od kojih su 82 vođena na stolcu. Učestalost operativnog dovršenja poroda je gotovo ista kao i kod poroda na krevetu (25,5%). Autori ne nalaze negativnosti ispitivane metode.[16]

Benedičić i sur. iz Graza su 2003. godine na XXV. alpsko-jadranskom susretu perinatalne medicine izvještavali o rezultatima studije kojom su usporedili 220 poroda na stolcu s 440 poroda u ležećem položaju. Utvrđen je značajno niži udio epizotomija i manualnog ljuštenja posteljice u skupini poroda na stolcu. Vrijednosti pH umbilikalne krvi bile su značajno više u novorođenčadi rođenoj na stolcu. Način poroda nije utjecao na trajanje poroda, udio perinealnih i vaginalnih ozljeda, vrijednosti Apgar-zbroja i udio djece premještene na jedinice neonatalnog intenzivnog liječenja. Autori smatraju da porod na stolcu može biti sigurna alternativa porodu na leđima.[17]

O početnim iskustvima rađanja na stolčiću (25 poroda) u Osijeku izvještavali su Bečarević i sur. na XX. perinatalnim danima »Ante Dražančić« u studenome 2003. godine. Značajno je manji udio učinjenih epiziotomija u odnosu na ležeći položaj rađanja, udio rupture međice i gubitak majčine krvi bili su podjednaki kod oba načina rađanja i sva djeca porođena na stolcu bila su ocijenjena Apgar-ocjenom 10.[18]

Opis rađanja u pojedinim položajima

Klasični položaj na leđima uključuje ležanje, abdukciju i fleksiju natkoljenica uz potporu s pomoću šaka koje su u koljenskim udubinama.

Prednosti ovog položaja su: izravnavanje majčine lordoze fleksijom majčine glave, položaj za rađanje kod opstetričkih operacija, a nedostaci položaja na leđima: tiskanje protiv sile teže, napetost mišića dna zdjelice, lošija opskrba djeteta kisikom, česti sindrom donje šuplje vene.

Bočni položaj opisuje se položajem na boku s gornjem nogom koja je u zglobu kuka flektirana i aducirana (paziti na namještaj čeda zbog malpozicije i distocije). Prednosti su ugodna, velika pokretljivost zdjelice, u lijevom bočnom položaju izbjegavanje sindroma donje šuplje vene, visoka

incidencija intaktne međice (66%), a nedostatak je teže tiskanje nego u uspravnom položaju.

Uspravni, stojeći položaj je pod pozitivnim utjecajem sile teže, kontrakcije su efektivnije, tijek poroda brži, rodilja je tijekom I. porodnog doba pokretljivija. Kod ovog položaja veća je incidencija ruptura međice nego u sjedećem položaju.

Sjedeći položaj je manje naporan od čučećeg položaja uza sve prednosti potonjega, uz manji postotak episiotomija, manju incidenciju sekundarne inercije, manju potrebu za stimulacijom ili akceleracijom. Nedostaci su mu smanjena pokretljivost zdjelice (križna i trtična kost fiksirane), većinom premalena abdukcija natkoljenice, češći edem vulve, prosuđen veći gubitak krvi. Porod se obavlja na specijalno konstruiranim porodničkim stolicama na kojima rodilja može biti i cijelo I. porodno doba.

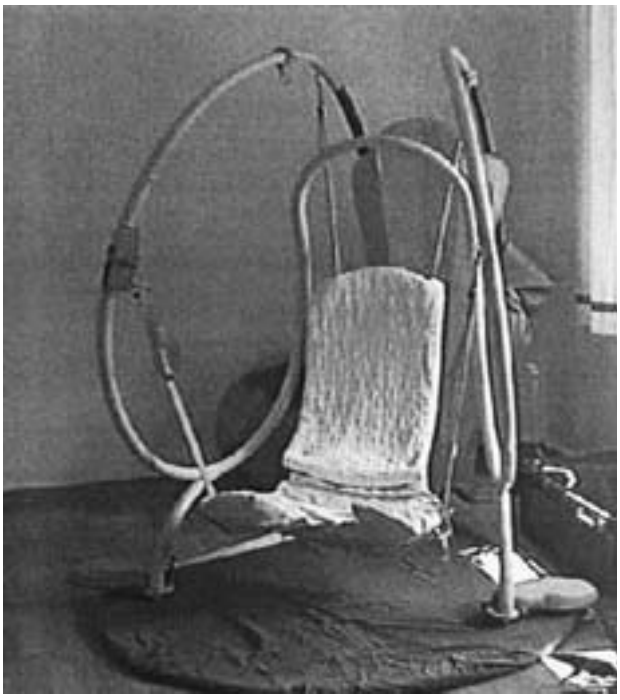
Porod u porodnom kotaču (slika 3.) ergonomska je modifikacija koja omogućuje gotovo uspravan položaj gornjeg dijela tijela rodilje uz dobru pokretljivost svih dijelova tijela, napose zdjelice i omogućuje sjedeći položaj za rađanje.

Porod u čučećem položaju uključuje aktivnu partnerovu potporu koji sjedi straga i podupire težinu rodilje, koja sjedi na opstetričkom stolčiću. Radi se o aktivnom stavu uz optimalno iskorištenje sile teže, sudjelovanje pomoćne dišne muskulature i optimalnu pokretljivost zdjelice. Prednost je nadalje i manji udio episiotomije i ruptura međice, značajno smanjena oksitocinska stimulacija tijekom II. porodnog doba, skraćena faza ekspulzije te niska incidencija distocije ramena.

Koljensko-lakatni položaj i koljenski položaj imaju prednost poput okomitog položaja za rađanje doziranog pritiska na cervikalno ušće.

Položaj za rađanje koji rodilja sama izabere znatno pridonosi pozitivnom doživljavanju poroda. Većina rodilja veći dio prvoga porodnog doba je stojećem stavu, hoda ili sjedi na specijalnim porodničkim loptama (engl. pelvicball) (slika 1.) uz kontinuirani telemetrijski kardiotokografski (CTG) zapis. U fazi izgona može izabrati neki od navedenih položaja ako to aktualne opstetričke indikacije dopuštaju, odnosno samo ako se radi o normalnome porodu. Prednosti uspravnog nasuprot vodoravnomu položaju za rađanje su ove:

1. Disanje: olakšano disanje, povećanje vitalnog kapaciteta i respiracijske rezerve za 10%.
2. Hemodinamika: smanjeni pritisak na aortu i v. cavu, izbjegnut sindrom donje šuplje vene, veći protok krvi u uteroplacentarnom bazenu, bolja oksigenacija fetoplacentarne jedinice.
3. Trudovi: jača kontraktilna snaga, niža frekvencija trudova, sveukupno kraće trajanje poroda, značajno smanjena potreba za stimulacijom i akceleracijom poroda, značajno smanjena potreba za medikacijom u porodu.
4. Doba izgona: snažniji nagon na tiskanje, kraće faze tiskanja, manja iscrpljenost, održanje fiziološkog ritma disanja, zbog čega je smanjena sklonost majke arterijskoj hipoksemiji i hiperkapniji.
5. Pokretljivost zdjelice: na stolčiću povećanje izlaza zdjelice u sagitalnom promjeru za 1,5 cm, savijanje i abdukcija natkoljenica u koljenom zglobu rasteže rascjep simfize i širi ulaz u zdjelicu.
6. Meki porodni kanal: pasivno širenje m. levatora ani, glavica jače pritišće na izlazak iz rodnice nego na anus.



Slika 3. *Porodni kotač*
Figure 3. *Birthing Wheel*

Porod u vodi

Uvod

Porod u vodi se u zapadnoj literaturi u kontinuitetu javlja tek u dvadesetom stoljeću. U mnogim kulturama u svijetu takav je način rađanja bio tradicionalan. Tako kostarikanske Indijanke rađaju u rijeci (indijanska riječ za »rađati« znači »ići u vodu«), na Samoanskim otocima kod Australije rodilja potraži plićak u Pacifiku kako bi rodila, žene Maora, domorodaca s Novog Zelanda unatrag najmanje 500 godina koriste se bazenima od skrutnute lave ispunjene vodom ugrijanom na suncu kao svetim mjestima za »mekani porod«, Indijanke plemena Cumash u južnoj Kaliforniji ublažavale bi bol plivanjem u moru, a sam porod se dovršavao na obali, žene na Havajima ublažavaju bol pužući kroz mahovinu, rađaju u vodi.

U zapadnoeuropskim prostorima prvi porod u vodi dokumentiran je 1803. godine u Francuskoj. Nakon dulje stanke porodničar Igor Charkovsky uveo je 1963. godine porod u vodi. Ruski liječnik bio je uvjeren da porod u vodi predstavlja »najmekši« prijelaz iz majčine utrobe u vanjski svijet.

Francusko porodništvo prihvaća porod u vodi kao komplementarnu metodu od 1978. godine, a u Americi i Njemačkoj od početka osamdesetih godina. U rodilištima u Velikoj Britaniji, skandinavskim zemljama, Austriji, Švicarskoj[19] i Sloveniji rađanje u vodi se rasprostranilo od devedesetih godina.

Pretpostavke o prednosti poroda u vodi jesu ove:

– s majčine strane – prekinuti dobro poznati »circulus vitiosus« strah, napetost i bol: rodilja se u vodi osjeća ugodnije, bol osjeća slabije, lakše podnosi porod (hidrohipalgezija),
– sa strane djeteta – kako bi se ublažio relativno nagli prijelaz iz miljea tople, intrauterine plodne vode u relativno hladni ekstrauterini zrak.[20]

Fiziološke osnove za porod u vodi čine: »diving-reflex« (refleks ronjenja), dinamika stvaranja i resorpcije tekućine iz pluća te početak disanja.[3,21,22] Refleks ronjenja je zaštitni refleks čovjeka, kod kojeg voda podraživanjem receptora na

koži lica i oko usta i nosa putem aferentnih niti n. trigeminusa izaziva refleksni odgovor koji se sastoji u zatvaranju glotisa što uzrokuje apneju u ekspiriju čime se sprječava ulazak vode u pluća. Kod zrelog novorođenčeta je ovaj zaštitni refleks u trenutku poroda najjače izražen. Čini se da tek u dobi od četiri mjeseca zbog brzog razvoja neokorteksa biva zakočen, odnosno kontroliran. Nakon prvog kontakta dječjeg lica sa zrakom ovaj se zaštitni refleks gasi. Biva li refleks tijekom duljeg razdoblja potican, dolazi do adaptacije zbog koje intrauterino ipak dolazi do respiracijskih ekskurzija, iako je zapravo refleks ronjenja aktivan.

Diving-reflex kod poroda u vodi u donošena djeteta je očuvan. Intrauterina asfiksija i prijevremeni porod ometaju ovaj fiziološki tijek i stimulacija respiracije je snažnija od refleksa ronjenja zbog čega može doći do aspiracije vode u dišne putove.

Literaturni i povijesni pregled

Kao i svaku metodu, tako je i porod u vodi trebalo znanstveno evaluirati. Podaci iz literature o porodu u vodi su početkom devedesetih godina bili relativno nedostatni. Postavljala su se pitanja o sigurnosti metode na koja nisu pruženi odgovori jer rezultati nekog sustavnog istraživanja u to doba još nisu bili objavljeni.

Prema Zimmermanu i suradnicima (1993. g.) sa Sveučilišta u Zürichu porod u vodi treba biti ograničen na adekvatne perinatalne centre.[23]

Husslein je u to doba pisao da potencijalni rizici poroda u vodi nisu tako veliki kako je to u literaturi do tada bilo opisivano: čini se da je rizik od infekcije u majke neznatan, rizik u djeteta uz poštivanje higijenskih normi pod kontrolom, aspiracija u neasfiktičnog djeteta se ne događa, pitanje embolije plodnom vodom zbog hidrostatskog tlaka vode je teoretske prirode, pitanja potencijalnog pada tlaka zbog vazodilatacije i smanjene prokrvljenosti posteljice, kao i potencijalnog rizika od krvarenja u majke se uklanjaju kontinuiranim nadzorom i zato nemaju veće značenje. Otvoreno ostaje: nije li problem distocije ramena pod vodom teže riješiti nego na suhom i pitanje rizika od zaražavanja osoblja zaraznim bolestima kao što su AIDS i hepatitis. U svom radu spominje i slučajeve smrti ploda – u jednom od slučajeva (Beč) rodilja je rađala sama u svome stanu bez stručne pomoći. Kada je stigla primalja 30 minuta nakon poroda, dijete je još uviijek bilo pod vodom, teško oštećeno hipoksijom. I slučajevi iz Kalifornije i Francuske bili su prouzrokovani predugim zadržavanjem djeteta pod vodom. Navodi se i slučaj trudnice iz Njemačke koja je umrla tijekom kupke za opuštanje, također sama u stanu. Očito je zbog cirkulacijskog kolapsa ostala bez svijesti, što je dovelo do utapanja. Međutim navedeni slučajevi ne bi trebali predstavljati argumente protiv pravilno vođenog poroda u vodi.[21]

Mnoga od navedenih pitanja, nesigurnosti i nejasnoća bila su razjašnjena nakon niza studija čiji su rezultati bili objavljivani u posljednjih 5 godina.

Eldering i suradnici retrospektivnom studijom usporedili su 1000 poroda u vodi s istim brojem poroda na suhom: nije dokazan povišen mortalitet i morbiditet u majki i djece, značajno niži je udio primjene analgetika kod poroda u vodi (1,1% : 20,1%), udio epizotomija je bio niži za 50%, udio perinealnih ozljeda nešto viši (53% : 49%).[22] Gilbert i suradnici iz Londona objavili su 1999. godine rezultate usporedbe oko 4000 poroda u vodi s rezultatima spontanih, normalnih vaginalnih poroda niskog rizika na suhome: perinatalni mortalitet kod poroda u vodi nije značajno povišen u odnosu na perinatalni mortalitet kod spontanoga normalnog vaginalnog poroda niskog rizika.[24] Robertson i suradnici su 1998. godine objavili rezultate studije kojom su pokušali pojavu korioamnionitisa i endometritisa dovesti u svezu s kupkom u vodi tijekom poroda. Zaključuju da nema statistički značajne povezanosti između boravka u vodi tijekom poroda i pojave korioamnionitisa i endometritisa.[25]

Colombo i suradnici su proračunom pokušali procijeniti potencijalni rizik od izloženosti intaktne kože medicinskog osoblja HIV-u, kao i potencijalnu infekciju, i isto za HBV. Zbog velikog razrjeđenja majčine izgubljene krvi vodom iz kade, izloženost intaktne kože HIV-u je minimalna, a potencijalna infekcija HIV-om slabo vjerojatna. Nasuprot, rizik od nozokomijalne infekcije HBV-om znatno je viši. Preporučeno je nošenje dugih rukavica, vodootporne odjeće i HBV-cijepljenje sveg osoblja (liječnici, medicinske sestre, pomoćno osoblje).[26]

Potrebno je napomenuti da rodilje koje dolaze na naš Odjel radi poroda u vodi trebaju imati negativne rezultate na HIV, HBV, HCV.

Chineze i suradnici su 2000. godine objavili rezultate jedne velike retrospektivne *case-control* studije koja je bila provedena od 1984. do 1994. godine u Velikoj Britaniji i obuhvatila je 301 ženu koja je rađala u vodi. Zaključeno je kako je porod u vodi u žena s niskim rizikom, ako ga vode iskusni profesionalci, jednako siguran kao i normalni vaginalni porod. Rađanje u vodi udruženo je s kraćim trajanjem poroda, s manjim udjelom perinealne traume u primigravida i smanjenom potrebom za analgezijom.[27]

Godine 2000. su Geissbühler i suradnici iz Frauenfelda (Švicarska) objavili rezultate velike studije koja je usporedila porod u vodi (2014), na Maia stolici (1108), i u krevetu (2362). Epiziotomija je bila učinjena u 12,8% poroda u vodi, 27,7% poroda na Maia stolici, 35,4% poroda u krevetu. Usprkos najvećem udjelu epiziotomija i udio ruptura međice 3. i 4. stupnja bio je najviši kod poroda u krevetu. Prosječni pH arterijske krvi pupkovine, kao i Apgar-zbroj u 5. i 10. minuti znatno su viši nakon poroda u vodi. Infekcije novorođenčeta nisu bile češće nakon poroda u vodi. Nije zabilježen ni jedan slučaj aspiracije vode ili neke druge perinatalne komplikacije majke ili djeteta koja bi mogla biti u svezi s porodom u vodi.[28]

Slične rezultate navode Thöni i suradnici iz Bolzana 2001. godine (555 poroda u vodi), prema kojima porod u vodi nije modni trend, već dio suvremenog porodništva koje se okreće ženi kao subjektu.[29]

Geissbühler i suradnici u radu objavljenom 2002. godine razmatraju potrebnu temperaturnu vrijednost vode i zaključuju da rodilja sa svojim urođenim kodom za regulaciju tjelesne temperature regulira temperaturu vode i trajanja kupanja, tako da osigura temperaturu za sebe i dijete koje će biti unutar fiziološkog raspona. Dodatne preporuke za temperaturu vode i trajanje kupanja su stoga suvišne.[30]

Cijeli broj časopisa Gynäkologisch-geburtshilfliche Rundschau iz siječnja 2003. godine bio je posvećen porodu u vodi. Geissbühler objavljuje rezultate do rada najveće studije koja prati porode u vodi (gotovo 4000 poroda u vodi). Radi se o prospektivnoj studiji koja potvrđuje da su porodi u vodi jednako sigurni kao i porodi na suhome uz poštivanje opstetričkih pravila.[31]

Schröcksnadel i suradnici iz Innsbrucka u istom broju objavljuju rezultate retrospektivne *case-control* studije s 265 poroda u vodi i dobivaju rezultate slične onima već ranije opisanima. Prema njima porod u vodi se u zdrave majke sa zdravim djetetom u stavu glavicom na termin, uz očuvane kriterije na odjelima sa specifičnom infrastrukturom, može smatrati sigurnim.[32]

Tijek poroda u vodi

Porod u vodi dopušten je samo u okvirima konvencionalnog porodništva, odnosno isključivo u bolnici uz primjenu uobičajenih perinatoloških tehnika. Zbog opasnosti od inhibicije *diving* refleksa hipoksijom, za vrijeme cijelog razdoblja izgona potreban je kontinuirani CTG telemetrijski nadzor (uređaj za CTG zapis izvan mokrog područja, rodilja ne smije biti direktno spojena s CTG uređajem – moguć fatalni ishod). Kardiotokografski zapis prenosi se nakon bilježenja vodootpornim sondama telemetrijski ili indukcijom kod koje su u stijenku kade ugrađene indukcijske petlje. Široke su indikacije za »preseljenje na suho«. U tu svrhu potrebna je prisutnost jedne osobe za vrijeme cijelog razdoblja otvaranja, a dviju osoba za vrijeme izgona. Rodilja može biti u vodi i za vrijeme otvaranja i u vrijeme izgona. Kada je ergonomski oblikovana i temperatura vode ne smije biti viša od 37°C (opasnost od opterećenja krvotoka majke i djeteta).

Dijete se rađa u vodi, a nakon rađanja glavice vanjska rotacija može pričekati do sljedećeg truda (diving effect). Nakon rađanja tijela i nogu, dijete se unutar 60 sekundi poliježe majci na trbuh, pri čemu sámo tijelo djeteta ostaje u vodi. Ako stanje novorođenčeta dopušta, pupkovina se reže tek nakon prestanka pulsiranja. I kod rađanja posteljice rodilja može ostati u kadi. Čuvanje međice, odnosno episiotomija radi se s postraničnog ruba kade, a majčin gubitak krvi procjenjuje se prema obojenosti vode u kadi ili procjenom potonulih krvnih ugrušaka.[3]

»Školskomedicinske« pretpostavke za porod u vodi:
- samo normalni porodi (donošeni jednoplodni vaginalni porod u stavu glavicom);
- intenzivna skrb primalje i liječnika;
- permanentna raspoloživost pomoćnog osoblja za transport iz kade kod eventualnih problema;
- jednaki »management« nadzora kao i kod »suhog« poroda.

Kontraindikacije za porod u vodi jesu: porod zatkom, višeplodna trudnoća, prijevremeni porod, patološki tijek poroda, sumnja na korioamnionitis, majčina infekcija (jaki kolpitis, uroinfekcija, febrilno stanje, TBC, pozitivni markeri na HBV, HCV, HIV), epiduralna anestezija, centralnodjelujući lijekovi i fetalna makrosomija.

Higijenske mjere kod poroda u vodi

Kada ne smije imati preljev za otjecanje vode (Überlauf), niti smije imati neki od uređaja u kombinaciji sa zrakom (Whirlpool). Kada se dezinficira pranjem nakon svake upotrebe uz permanentnu dezinfekciju ultraljubičastim zrakama, glave tuševa se zrače i jedanput na tjedan steriliziraju plinom. Kod ozljede osoblja u području podlaktice potrebno je izbjegavati kontakt s vodom. Redovite sanitarno-higijenske kontrole povjerenstva za hospitalne infekcije su obvezatne.

Zaključak

Uspravni položaji rađanja, uz odgovarajući način trajne kontrole djeteta, ne predstavljaju veći rizik za majku i dijete. U skladu sa suvremenim trendom o pravima pacijenta (i čovjeka) rodiljama treba omogućiti rađanje u uspravnom položaju. Porod u vodi, uz poštivanje kontraindikacija, manje je bolan i skraćuje trajanje I. porodnog doba, a sigurni je način rađanja za majku i dijete. Porod u vodi zahtijeva veću i posebnu educiranost te potpuni angažman osoblja pa je idealan za manja rodilišta.

LITERATURA

1. *Gallo M, Llamas C, Solano F, Martinez J*. Maternal position in labor and delivery: perinatal and maternal effects. U: Kurjak A, ur. Textbook of perinatal medicine. London – New York: Parthenon Publishing Group; 1998, str. 1761–9.
2. Rezolucija XX. perinatalnih dana »Za zaštitu materinstva i djece i humanije rađanje«. Zagreb, 2003. godine.
3. *Schatten Ch*. Komplementare Medizin in der Geburtshilfe. U: Husslein P, Bernaschek G, Huber JC, Kubista E, Leodolter S, ur. Lehrbuch der Frauenheilkunde. Wien – Munchen – Bern: Verlag Wilhelm Maudrich; 2001, str. 146–8.
4. *Gardosi J, Hutson N, B-Lynch C*. Randomised, controlled trial of squatting in the second stage of labour. Lancet 1989;2:74–7.
5. *Racinet C, Eymery P, Philibert L, Lucas C*. Labour in the squatting position. (A randomized trial comparing the squatting position with the classical position for the expulsion phase). J Gynecol Obstet Biol Reprod 1999;28:263–70.
6. *Golay I, Vedam S, Sorger L*. The squatting position for the second stage of labor: effects on labor and on maternal and fetal well being. Birth 1993;20:73–8.
7. *Gupta JK, Nikodem VC*. Woman's position during second stage of labour. Cochrane Database Syst Rev 2000;(2):CD00200.
8. *Braun T, Sierra F, Seiler D i sur*. Continuous telemetric monitoring of fetal oxygen partial pressure during labour. Arch Gynecol Obstet 2004; 17 (in press).
9. *Shorten A, Donsautet J, Shorten B*. Birth position, accoucheur and perineal outcomes: informing women about choices for vaginal birth. Birth 2002;29:18–27.
10. *Gareberg B, Magnusson B, Sultan B, Wennerhalm UB, Wennergren M, Hagberg H*. Birth in standing position: a high frequency of third degree tears. Acta Obstet Gynecol Scand 1994;73:630–3.
11. *Rohrbacher A, Salzer H*. Roma-Geburtsrad: 1 Jahr klinische Erfahrung an einem Schwerpunktkrankenhaus. Gynakol Geburtshilf Rundsch 1998;38:158–63.
12. *Regnier C*. Louise Boursier and obstetrics in 17th-century, France. Medicographia 2001;23:334–48.
13. *Schaller A*. Geburtshilfe – ein Rad im Raderwerk der Geschichte. Gynakol Geburtshilf Rundsch 1998;38:25–39.
14. *Stewart P, Hillan E, Calder AA*. A randomised trial to evaluate the use of a birth chair for delivery. Lancet 1983;1:1296–8.
15. *Kafka M, Riss P, von Trotsenburg M, Maly Z*. The birthing stool – an obstetrical risk? Geburtshilf Frauenheilk 1994;54:529–31.
16. *Burger M, Safar P*. Delivery from breech presentation with delivery chair. Initial experiences with a new obstetric method. Gynakol Geburtshilf Rundsch 1996;36:69–74.
17. *Benedicic C, Scholz HS, Walcher W, Gurkan Arikan M, Haas J, Petru E*. Spontaneous vaginal delivery in the birth-chair: is it safe? Proceedings of Alpe Adria Meeting of Perinatal Medicine. Maribor: Splošna bolnišnica; 2003, str. 81.
18. *Bečarević R, Habek D, Vujić B, Jakobović M, Bobić M*. Komplementarne metode rađanja. Porod na stolčiću. Gynaecol Perinatol 2003; 12:167–68.
19. *Eberhard J, Geissbuhler V, Chiffelle Ch, Stein S*. Alternative delivery Methods and Changes in Obstet Practice. Geburtshilf Frauenheilk 2001: 771–7.
20. *Odent M*. Birth under water. Lancet 1982;2:1476–7.
21. *Husslein P, Ahner R*. Wassergeburt – eine kritische Analyse. Perinat Med 1997;9:45–8.
22. *Eldering G*. Wassergeburt – eine mogliche Entbindungsform? Perinat Med 1997;9:40–4.
23. *Zimmerman R, Huch A, Huch R*. Waterbirth – is it safe? J Perinat Med 1993;21:5–11.
24. *Gilbert RE, Tooley PA*. Perinatal mortality and morbidity among babies delivered in water: surveillance study and postal survey. Brit Med J 1999:21;319.
25. *Robertson PA, Huang LJ, Croughan-Minihone MS, Kilpatrick SJ*. Is there an association between water baths during labor and the development of chorioamnionitis or endometritis? Am J Obstet Gynecol 1998; 178:1215–21.
26. *Colombo C, Pei P, Jost J*. Waterbirths and the exposure to HIV. Pflege 2000;13 :152–9.
27. *Chineze M, Mandish K, Harmsworth G, Chord T*. A retrospective comparison of water births and conventional vaginal deliveries. Eur J Obst Gyn Reprod Biol 2000;91:15–20.
28. *Geissbuhler V, Eberhard J*. Waterbirths: A comparative study. A prospective study on more than 2000 waterbirths. Fetal Diagn Ther 2000; 15:291–300.
29. *Thoni A, Murari S*. Birth in water. A comparative study after 555 births in water. Minerva Ginecol 2001;53:29–34.
30. *Geissbuhler V, Eberhard J, Lebrecht A*. Waterbirth: Watertemperature and bathing time – mother knows best. J Perinat Med 2002;30:371–8.
31. *Geissbuhler V, Eberhard J*. Erfahrung mit der Unterwassergeburt. Gynakol Geburtshilf Rundsch 2003;43:12–8.
32. *Schrocksnadel H, Kunozicky V, Meier J, Brezinka C, Oberaigner W*. Erfahrungen einer Universitatsklinik und eines Bezirkskrankenhauses in Osterreich. Gynakol Geburtshilf Rundsch 2003;43:7–11.

FULVESTRANT: NOVI LIJEK U HORMONSKOJ TERAPIJI RAKA DOJKE

FULVESTRANT: A NEW AGENT IN ENDOCRINE TREATMENT FOR BREAST CANCER

ANTONIO JURETIĆ, NERA ŠARIĆ, VESNA BIŠOF, MARTINA BAŠIĆ-KORETIĆ*

Deskriptori: Tumori dojke – farmakoterapija; Antineoplastici, hormonski – terapijska upotreba; Estradiol – analozi i derivati, terapijska upotreba; Selektivni modulatori receptora estrogena – terapijska upotreba

Sažetak. Tamoksifen se smatra zlatnim standardom hormonske terapije u bolesnica s rakom dojke ovisnim o estrogenu (estrogenski receptor (ER) i/ili progesteronski receptor (PR) pozitivni tumori). Zbog nedjelotvornosti adjuvantne primjene tamoksifena duže od 5 godina, njegova parcijalnog agonističkog učinka, kao i zbog rezistencije na njega koja se javlja u nekih karcinoma dojke, pokazala se potreba za razvojem drugih antiestrogena. Jedan od takvih je fulvestrant koji, za razliku od tamoksifena, nema parcijalno agonističko djelovanje. Njegova je djelotvornost potvrđena i u nedavnim kliničkim istraživanjima III. faze u postmenopauzalnih bolesnica. Tako kod recidiva raka dojke nakon primjene tamoksifena adjuvantno ili u 1. liniji hormonske terapije aktivne bolesti, nađeno je da je fulvestrant usporediv s inhibitorom aromataze anastrozolom kao 2. linija terapije. U studiji usporedbe s tamoksifenom kao 1. linija hormonske terapije bolesnica s uznapredovalim rakom dojke, samo u ER i/ili PR-pozitivnih bolesnica dobiveni su također slični rezultati. U pogledu nuspojava fulvestrant se pokazao kao razmjerno dobro podnošljiv lijek. Na temelju rezultata tih kliničkih studija fulvestrant je već u dijelu zemalja (SAD, EU) odobren za sekvencijsku primjenu u postmenopauzalnih bolesnica s uznapredovalim rakom dojke, a koje su u progresiji bolesti nakon prethodne hormonske terapije.

Descriptors: Breast neoplasms – drug therapy; Antineoplastic agents, hormonal – therapeutic use; Estradiol – analogs and derivatives, therapeutic use; Selective estrogen receptor modulators – therapeutic use

Summary. Tamoxifen is considered to be the gold standard in hormonotherapy of patients with estrogen dependent breast cancer (estrogen receptor (ER) and/or progesterone receptor (PR) positive tumors). However, because tamoxifen's beneficial effects diminish after 5 years of use in adjuvant setting and because of its partial agonistic effects and its resistence to tamoxifen in some breast carcinoma, there is a need for new antiestrogens. One of these antiestrogens is fulvestrant which, unlike tamoxifen, has no partial agonistic effects. Its efficacy has been confirmed in preclinical and in recent phase III clinical studies in postmenopausal patients. In disease recurrence after adjuvant tamoxifen or progressive disease on-first-line tamoxifen treatment fulvestrant is comparable with (similar to) anastrozole. When compared with tamoxifen as first-line treatment in patients with advanced cancer, only in patients with ER and/or PR positive tumors similar results have also been obtained. In both trials tolerance to fulvestrant has been good. Following the results of these clinical studies fulvestrant has already been licenced in the USA and EU for the treatment of postmenopausal women with advanced breast cancer who had progressed on prior anti-estrogen therapy.

Liječ Vjesn 2006;128:31–36

U liječenju raka dojke kao standardni terapijski modaliteti upotrebljavaju se kirurško liječenje, radioterapija, kemoterapija, hormonska terapija i terapija anti-HER-2-protutijelom (trastuzumab, Herceptin®, Roche). Primjena tih terapijskih modaliteta ovisi, osim o pristanku bolesnice, o stadiju bolesti (TNM-klasifikacija), biološkim karakteristikama stanica raka dojke (npr. izraženost hormonskih receptora i HER-2-receptora/antigena), općem stanju i dobi bolesnice, namjeri liječenja (radikalno ili palijativno), prethodnim liječenjima, menopauzalnom statusu, komorbiditetu te o tzv. prognostičkim i prediktivnim parametrima. U kliničkoj praksi, od prognostičkih faktora najčešće se u razmatranje uzima histološki tip, veličina tumora, gradus tumora, broj limfnih čvorova aksile zahvaćenih tumorom, izražajnost hormonskih estrogenskih (ERα) i progesteronskih (PR) receptora u tumorskih stanica te razina ekspresije HER-2/neu-receptora u tumorskih stanica. Podaci o estrogenskim i progesteronskim receptorima te o HER-2-ekspresiji imaju i prediktivnu vrijednost. Bolju prognozu raka dojke imaju bolesnice razmjerno početnog stadija bolesti, bez klinički evidentne metastatske bolesti i s tumorom koji je hormonski ovisan (npr. pT≤2 cm, gradus 1, N_0, visoka izražajnost ERα i/ili PR, HER-2-negativnost, dob≥35 godina). Nadalje, promatrajući bolesnice s rakom dojke individualno, klinički tijek bolesti između bolesnica istog stadija bolesti, istog histološkog tipa i podudarnih u drugim tumorskim karakteristikama može varirati, a što upućuje na heterogeničnost u za sada još nepoznatim drugim biološkim karakteristikama tumora koje određuju prognozu i predikciju.[1–5]

Hormonska terapija raka dojke polazi od kliničkog opažanja i eksperimentalnih rezultata koji upućuju na to da estrogeni hormoni imaju proliferacijsko (mitogeno) djelovanje na ERα+ stanice raka dojke. Cilj je hormonske terapije u bolesnica s rakom dojke zapravo spriječiti stimulativno djelovanje estrogena na stanice raka dojke, tzv. »antiestrogeno liječenje«. Kronološki (povijesno) gledano početak anti-estrogenog liječenja veže se za 1886. godinu kada je kirurg sir George Thomas Beatson (1848–1933) publicirao opažanje da se ooforektomijom u bolesnica s uznapredovalim rakom dojke može postići regresija bolesti.[6,7] U 1980-im godinama rezultati dobiveni uporabom lijeka tamoksifena u bolesnica s rakom dojke upućuju na to da su prediktori za hormonoterapiju odnosno za antiestrogeno liječenje ekspre-

* **Klinika za onkologiju, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Antonio Juretić, dr. med.; Nera Šarić, dr. med.; mr. sc. Vesna Bišof, dr. med.; Martina Bašić-Koretić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. A. Juretić, Klinika za onkologiju, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

Primljeno 27. travnja 2005., prihvaćeno 18. kolovoza 2005.

sija receptora ERα i/ili PR u stanica raka dojke. Posljedično, određivanje receptora ERα i/ili PR u stanica raka dojke spada u dobru kliničku praksu i treba se raditi u svih bolesnica. Hormonska terapija raka dojke je u usporedbi s kemoterapijom povezana s manje nuspojava i razmjerno se lakše podnosi. Može se davati s preventivnom adjuvantnom namjerom (postoperacijski), preventivno radi smanjenja rizika od nastanka raka dojke ili s ciljem liječenja uznapredovale bolesti.[8–13]

Hormonska terapija bolesnica s rakom dojke, odnosno zapravo antiestrogeno liječenje bazira se ili na uklanjanju »izvora« estrogena (organa) ili na sprečavanju vezanja estrogena za unutarstanične ER preko kojih estrogeni djeluju. Postupci uklanjanja »izvora« estrogena mogu biti kirurški s ciljem odstranjenja organa ili endokrinih žlijezda koje stvaraju estrogene ili luče hormone koji stimuliraju stvaranje estrogena: ooforektomija, hipofizektomija i adrenalektomija. U današnje vrijeme uobičajena je tzv. medikamentna ablacija ili terapija, koja se i češće primjenjuje. U tu se svrhu standardno upotrebljavaju ili agonisti LHRH (LHRH, prema engl. luteinising hormone-releasing hormone agonists; goserelin, buserelin) ili inhibitori enzima aromataze (anastrozol, eksemestan, letrozol, aminoglutetimid).[12,14–19]

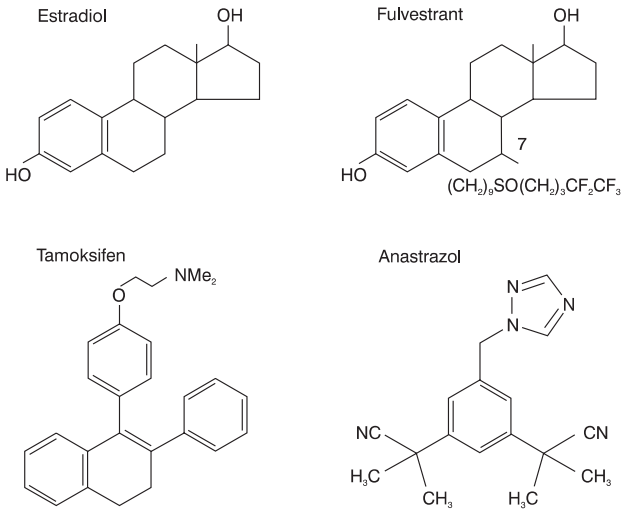
Drugi pristup antiestrogenog liječenja temelji se na uporabi lijekova koji interferiraju s estrogenima u vezanju za ER. Vezanjem za ER onemogućava se vezanje estrogena čime se prekida njegovo djelovanje.[11–15,20] Tamoksifen (Nolvadex, AstraZeneca) primjer je takvog lijeka.[8,11,20] To je nesteroidni analog estrogena (trifeniletilen) (slika 1). U kliničkoj je praksi duže od trideset godina i on je najčešće upotrebljavani lijek u bolesnica s rakom dojke. Tamoksifen značajno poboljšava preživljenje u adjuvantnoj primjeni u početnom stadiju raka dojke.[9,11,17] Također, smanjuje učestalost raka dojke u bolesnica u riziku.[10,15,21] Inicijalno se očekivalo da je djelovanje tamoksifena potpuno antiestrogeno, kako na tumorske stanice raka dojke tako i na estrogen-ovisne normalne stanice u tkivima i organima u bolesnica koje su pod fiziološkim djelovanjem estrogena. Kasniji rezultati pokazuju da tamoksifen može djelovati i stimulativno, kao i estrogeni, na neka tkiva i organe. Tako se uočilo da tamoksifen djeluje kao estrogeni na kosti (očuvanje koštane gustoće), tkivo endometrija (stimulira) i na lipide krvi (snižava kolesterol).[11,14,15,17] Vezanjem tamoksifena za ERα dolazi, kao i pod djelovanjem estrogena, do dimerizacije molekula ERα. U tome molekularnom kompleksu tamoksifen blokira samo jednu domenu (AF2) u funkciji transkripcijske aktivacije. Druga domena (AF1) i dalje je aktivna. Tako, u ovisnosti o ciljnome tkivu i o molekulama s ulogom koaktivatora ili kosupresora transkripcije, može doći do aktivacije estrogen-ovisnih gena.[13,17,22] Zbog toga se tamoksifen i drugi lijekovi s takvim estrogen-antagonističkim i agonističkim djelovanjem, a u ovisnosti o ciljnome tkivu, nazivaju selektivnim modulatorima estrogenskih receptora (SERMs, prema engl. selective estrogen receptor modulators).[23] Usprkos razmjerno dobroj toleranciji, a dijelom zbog svoga agonističkog djelovanja, tamoksifen može uzrokovati ili pojačati neke neželjene nuspojave u organizmu osoba na terapiji. Primjeri neželjenih nuspojava su povišena incidencija tromboembolijskih događaja i povišeni rizik od razvitka raka endometrija.[11,17,21] Također, postoji i rizik da nakon početnog blokadnog učinka tamoksifena u ER+ stanica raka dojke može doći i do razvitka rezistencije na tamoksifen.[13,24,25] Štoviše, može početi djelovati i stimulativno (agonistički) na stanice raka dojke, što je dokazano u pretkliničkim[24] i kliničkim[25,26] studijama. Nadalje, u raka dojke može doći i do porasta (povišenja) endogene aromatazne aktivnosti. Osim takve »stečene« rezistencije na tamoksifen postoji i »primarna« rezistencija, npr. u tumorskim stanicama koje imaju visoku ekspresiju HER-2 ili molekula koaktivatora receptora A1B1 a zbog pojačanog međudjelovanja između ER i HER-2-puta komunikacije.[15,25,27,28] Iz tih razloga, kao i zbog klinički nedokazane veće korisnosti adjuvantne primjene tamoksifena duže od pet godina[15,17,26,29] danas se sve više istražuju kombinacije tamoksifena s drugim oblicima hormonske terapije u smislu nastavljanja hormonske terapije nekim drugim agensom, najčeće inhibitorima aromataze. Primjerice, u adjuvantnoj primjeni sekvencijska primjena s inhibitorima aromataze (kliničke studije ITA, IES i MA-17)[15–17,29] ili zamjena tamoksifena inhibitorima aromataze (npr. kliničke studije ATAC i BIG 1-98).[15–17,21,29]

Fulvestrant (ICI 182,780)

U traženju lijekova s mogućom zamjenom tamoksifenu, kako radi pronalaženja »čistog anti-estrogena« tako i radi izbjegavanja nuspojava i mogućih rizika od tamoksifena, u klinička testiranja uveden je i lijek fulvestrant (Faslodex, AstraZeneca).[30–33] Fulvestrant je po kemijskoj strukturi steroidni 7α-alkilsulfinil analog 17β-estradiola (7α-[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfinil)no-nil]estra-1,3,5-(10)-trien-3,17,β-diol) (slika 1). Nakon vezanja za ER, fulvestrant sprječava dimerizaciju molekula ER, s posljedicom da kompleks fulvestrant-ER nije transkripcijski aktivan. Nadalje taj je kompleks i nestabilan pa dolazi i do povišene degradacije molekula ER. Posljedično, snižava se koncentracija molekula ERα (engl. ER downregulator (snižavatelj)). Takvim djelovanjem fulvestrant potpuno inhibira djelovanje estrogena s pomoću molekula ER. Stoga je on tzv. selektivni snižavatelj estrogenskih receptora (SERD, prema engl. selective estrogen receptor downregulator).[32] Prekida se aktivacija / transkripcija estrogen-ovisnih gena. Između ostalih učinaka ne dolazi do ekspresije PR. To je elegantno dokazano u neoadjuvantnoj primjeni fulvestranta tijekom 14 do 21 dana u postmenopauzalnih bolesnica s operabilnim rakom dojke (T1-T3; sveukupno 201 bolesnica).[34] U uzorcima tumorskog tkiva raka dojke prije primjene fulvestranta i nakon primjene fulvestranta, a dobivenog nakon operacije, u ovisnosti o primijenjenoj im. dozi fulvestranta dolazi do sniženja koncentracije ERα i PR. Taj efekt nije uočen u placebnoj skupini niti u skupini bolesnica koje su neoadjuvantno primale tamoksifen. Također, fulvestrant je prouzročio i redukciju u koncentraciji antigena Ki67 (marker proliferacije).[34] U vezanju za ER, fulvestrant, u usporedbi s estradiolom, ima 89% vezne aktivnosti (tamoksifen ima samo 2,5%). Pokusi *in vitro* su pokazali da fulvestrant inhibira proliferaciju i tamoksifen-senzitivnih i tamoksifen-rezistentnih tumorskih stanica, tj. između ta dva lijeka nema tzv. križne rezistencije. To je opažanje potvrđeno i na odgovarajućim modelima s eksperimentalnim životinjama. Pokusi na eksperimentalnim životinjama su također potvrdili da fulvestrant dokida stimulirajući učinak estrogena ili tamoksifena na endometrij.[31–33,35]

Farmakokinetika, metabolizam i interakcije fulvestranta

Klinički djelotvorno liječenje koje počiva na »antiestrogenoj« blokadi u estrogen-ovisnih stanica raka dojke zahtijeva, za razliku od cikličke primjene citostatika, dugotrajnu i trajnu primjenu (višemjesečnu ili višegodišnju) odgovarajućih lijekova. Iako postoji mogućnost oralne i intravenske



Slika 1. *Kemijska struktura estradiola, fulvestranta, tamoksifena i anastrozola*
Figure 1. *Chemical structures of estradiol, fulvestrant, tamoxifen and anastrozol*

primjene fulvestranta, intramuskularna (intraglutealna) primjena dugodjelujućeg fulvestranta pokazala se najdjelotvornijom. Nakon provedenih kliničkih testiranja kao standardna klinička doza odabrana je jednokratna intramuskularna aplikacija dugodjelujućeg fulvestranta u dozi od 250 mg/ 5 ml otopine.

Redovite intramuskularne aplikacije dugodjelujućeg fulvestranta u dozi od 250 mg u 5 ml otopine jednom na mjesec pokazale su da koncentracija lijeka dostiže optimalnu ravnotežu nakon 3–6 aplikacija (3–6 mjeseci), a zatim ostaje u uskom rasponu vrijednosti tijekom najmanje 30 mjeseci potvrđujući linearnu farmakokinetiku fulvestranta. U svim studijama provedenim na zdravim postmenopauzalnim dobrovoljkama i bolesnicama pokazalo se da je intramuskularna aplikacija dugodjelujućeg fulvestranta u dozi od 250 mg svakih 28±3 dana pogodna za pacijente te da su koncentracije lijeka tijekom liječenja stabilne.[35–37]

In vitro studije, kao i studije na životinjama (štakori i psi) pokazale su da se fulvestrant metabolizira intenzivno u jetri putem citokroma P450 i glavnina lijeka izlučuje se stolicom. Glavni metaboliti u pretkliničkim studijama bili su fulvestrant i njegovi ketonski i/ili sulfonski analozi te konjugati sa sulfatnom skupinom. Pokusi na dobrovoljcima potvrdili su predominantno izlučivanje fulvestranta putem stolice; >1% putem urina. Metaboliti fulvestranta nisu pokazivali estrogenske aktivnosti, osim 17 keto-metabolita koji ima estrogensku aktivnost 4,5 puta manju od fulvestranta.[35–37]

Kliničke studije s fulvestrantom

Klinička studija faze I/II provedena je na 19 bolesnica s metastatskim rakom dojke u kojih je došlo do rezistencije na tamoksifen. Fulvestrant je apliciran u dozi od 100 do 250 mg im. Klinički koristan odgovor (CB, prema engl. clinical benefit), koji uključuje kompletan i djelomičan tumorski odgovor kao i stabilnu bolest ≥24 tjedna, postignut je u 13 od 19 bolesnica (69%). Medijan trajanja odgovora bio je 25 mjeseci. Tolerancija bolesnica na fulvestrant bila je razmjerno dobra, bez nekih ozbiljnijih nuspojava.[30]

Kliničke studije faze III usporedile su fulvestrant sa »standardnim« hormonskim lijekovima. U jednoj je studiji uspoređen s nesteroidnim inhibitorom aromataze anastrazolom (Arimidex®, AstraZeneca tablete 1 mg/dan),[38–40] a u drugoj s tamoksifenom (Nolvadex®, AstraZeneca tablete 20 mg/dan).[41] Obje studije provedene su na postmenopauzalnim bolesnicama. Fulvestrant je primjenjivan im. u dozi od 250 mg / 28 dana (1 x na mjesec).

Fulvestrant u usporedbi s anastrozolom

U studiji usporedbe s anastrazolom ti su lijekovi upotrijebljeni kao 2. linija hormonske terapije.[19–21] Radilo se o bolesnicama s rakom dojke u progresiji, i to ili nakon adjuvantne hormonske terapije (tamoksifen) ili nakon prve linije hormonske terapije (tamoksifen). Primarni je cilj studije bilo vrijeme do progresije bolesti (TTP, prema engl. time to progression; vrijeme od randomizacije pa do datuma objektivne progresije bolesti ili smrti prije objektivne progresije). Studija je provedena u Sjevernoj Americi, Europi, Južnoj Africi i Australiji. U skupini bolesnica koje su randomizirane za fulvestrant bilo je 428 bolesnica, a u skupini za anastrozol bile su 423 bolesnice (sveukupno 851 bolesnica). Uključivanje bolesnica u studiju bilo je između svibnja 1997. i rujna 1999. godine. U demografsko-kliničkim karakteristikama (dob, težina, prethodno liječenje, proširenost bolesti, ER / PR-status) bolesnice su u obje skupine bile izjednačene. Ukratko, medijan dobi bolesnica bio je 63 godine. Oko 80% bolesnica bilo je ER i/ili PR-pozitivno, nepoznat ER / PR-status bio je u oko 15% bolesnica, a oko 5% bolesnica bilo je ER / PR-negativno. Medijan praćenja bolesnica od dana randomizacije bio je 15,1 mjesec. U otprilike 83% bolesnica u svakoj skupini zabilježena je progresija bolesti. Medijan TTP-a u bolesnica koje su primale fulvestrant bio je 5,5 mjeseci, a u bolesnica na anastrozolu 4,1 mjesec (hazard ratio (HR) = 0,95; 95% interval pouzdanosti (CI) = 0,82 – 1,10; p= 0,48). Objektivni odgovor (kompletan + djelomičan odgovor) u bolesnica na fulvestrantu nađen je u 19,2% bolesnica, a u bolesnica na anastrozolu u 16,5% bolesnica (razlika 2,75%; 95% CI=2,27–9,05%; p=0,31). Medijan trajanja odgovora (DOR, prema engl. duration of response; od randomizacije do progresije u bolesnica koje su odgovorile na liječenje) u bolesnica na fulvestrantu bio je 16,7 mjeseci, a u bolesnica na anastrozolu 13,7 mjeseci (p<0,01). Klinički koristan odgovor u bolesnica na fulvestrantu nađen je u 43,5% bolesnica, a u bolesnica na anastrozolu u 40,9% bolesnica (razlika 2,34%; 95% CI=4,42–9,36%;

Tablica 1. *Rezultati kliničke studije usporedbe fulvestranta i anastrozola*[40]
Table 1. *Results of clinical study comparing fulvestrant and anastrozole*[40]

Pokazatelj Parameter	Fulvestrant Fulvestrant	Anastrozol Anastrozole	p
vrijeme do progresije bolesti (mj.) median time to disease progression – TTP (months)	5,5	4,1	p=0,48
vrijeme do nedostatnosti liječenja (mj.) median time to treatment failure – TTF (months)	4,6	3,6	p=0,61
objektivan odgovor (%) objective response rate (%) (CR+PR)	19,2	16,5	p=0,31
trajanje odgovora (mj.) duration of response (months)	16,7	13,7	p<0,01
klinički koristan odgovor (%) clinical benefit (%) (CR+PR+SD ≥24 wks)	43,5	40,9	p=0,51

p=0,51) (tablica 1). U vrijeme analize podataka u skupini bolesnica na fulvestrantu zabilježeno je 36,2% preminulih bolesnica u skupini na anastrozolu, a 35,0 % bolesnica na anastrozolu.[38–40]

U izražavanju nuspojava u obje skupine prevladavale su blage do umjerene nuspojave podjednake učestalosti. Primjerice najčešće nuspojave su bile mučnina (u oko 25% bolesnica), slabost (u oko 25%), bol (u oko 20%), vazodilatacija (17%) i glavobolje (u oko 15%). Nuspojave povezane s lijekom u skupini na fulvestrantu zabilježene su u 46,1% bolesnica, a u skupini na anastrozolu u 40,4% bolesnica. Sveukupno bilo je manje isključenja iz studije zbog nuspojava u grupi s fulvestrantom: fulvestrant 0,9%, anastrozol 1,2%. Manje od 2% bolesnica po grupi imalo je ozbiljne nuspojave. Smrtnost koja se povezala s nuspojavama liječenja također je nađena u manje od 2% bolesnica po skupini. Smrtnost povezana s lijekom bila je samo jedna, i to u skupini na anastrozolu (cerebrovaskularni inzult i tromboflebitis). Od predefiniranih nuspojava predviđenih za statističku analizu, bolesnice na anastrozolu (10,6%) a u odnosu na bolesnice na fulvestrantu (5,4%) imale su statistički više zglobnih nuspojava (artralgije, artroze, artritisa; p=0,0036). Od drugih predefiniranih nuspojava nisu uočene statistički značajne razlike; gastrointestinalne smetnje (u oko 45% bolesnica), valunzi (21%), tromboembolije (oko 4%), vaginitis (oko 2%), dobitak težine (oko 1%), infekcije urinarnog trakta (fulvestrant 7,3%, anastrozol 4,3 % (p=0,06)).[38–40]

Retrospektivni naknadni podaci pokazali su još i djelotvornost fulvestranta u bolesnica s visceralnim metastazama.[35] U toj skupini bolesnica hormonska terapija je inače razmjerno slabije djelotvorna. Također, retrospektivna analiza je pokazala da u dijelu bolesnica koje su imale klinički koristan odgovor na fulvestrant ostaje očuvana mogućnost odgovora i na druge endokrine lijekove (anastrozol, letrozol, megestrol acetat). Drugim riječima, ne postoji tzv. križna rezistencija, odnosno postoji mogućnost sekvencijske primjene u dijela bolesnica. Fulvestrant je primijenjen i u bolesnica koje se nisu mogle uključiti u gore navedene kliničke studije faze III. Dobiveni rezultati potvrđuju da između fulvestranta i tamoksifena ili inhibitora aromataze ne postoji križna rezistencija.[32,33,42–44]

Rezultati studije usporedbe fulvestranta s anastrozolom dokazali su zasigurno podjednaku učinkovitost, kao i relativno dobru podnošljivost fulvestranta u 2. liniji hormonske terapije u bolesnica s karcinomom dojke.[32,33,45] Na temelju rezultata tih studija fulvestrant je odobren (licenciran) 2002. godine u SAD-u, a 2004. u Europskoj zajednici, a za liječenje postmenopauzalnih bolesnica s rakom dojke koje su nakon prethodne antiestrogene terapije u progresiji bolesti.[35]

Fulvestrant u usporedbi s tamoksifenom

Godine 2004. objavljeni su rezultati studije usporedbe fulvestranta (250 mg im./28 dana) s tamoksifenom (20 mg/dan) i u 1. liniji hormonske terapije u postmenopauzalnih bolesnica.[41] Studija je provedena u bolesnica s uznapredovalim rakom dojke (metastatski ili lokalno uznapredovali) koje do uključivanja u studiju ili nisu bile liječene kemoterapijom ili hormonoterapijom ili je od adjuvantne sistemne terapije prošlo više od 12 mjeseci. Od ostalih kriterija za uključivanje, primjerice, bolesnice su morale imati WHO (skr. prema engl. World Health Organisation) izvedbeni status ≤2, očekivano trajanje života duže od 3 mjeseca i bez moždanih sekundarizama. Primarni je cilj kliničke studije također bilo vrijeme do progresije bolesti (TTP). U skupini randomiziranoj na fulvestrant bilo je 313 bolesnica, a u skupini na tamoksifenu bile su 274 bolesnice. Uključivanje u studiju završeno je 31. 12. 2002. U demografsko-kliničkim karakteristikama (dob, težina, prethodno liječenje, proširenost bolesti, ER / PR-status) bolesnice su u obje skupine bile izjednačene. Ukratko, medijan dobi bolesnica bio je 66–67 godina. Od ukupnog broja bolesnica, ER i/ili PR-pozitivnih bolesnica bilo je 78% bolesnica.[41]

Medijan praćenja bolesnica od dana randomizacije bio je 14,5 mjeseci. U 74% bolesnica zabilježena je progresija bolesti. Medijan TTP-a u bolesnica koje su primale fulvestrant bio je 6,8 mjeseci, a u bolesnica na tamoksifenu 8,3 mjeseca (HR=1,18; 95% CI=0,98–1,44; p=0,088). U podskupini ER i/ili PR-bolesnica bila je podjednaka vrijednost TTP-a: fulvestrant 8,2 mjeseca, tamoksifen 8,3 mjeseca (HR=1,10; 95% CI=0,89–1,36; p=0,39). Objektivni odgovor (kompletan + djelomičan odgovor) u bolesnica na fulvestrantu nađen je u 31,6% bolesnica, a u bolesnica na tamoksifenu u 33,9% bolesnica (razlika –2,98%; 95% CI=0,61–1,24%; p=0,45). Slične su vrijednosti objektivnog odgovora i u ER i/ili PR-podskupini bolesnica (fulvestrant 33,2%, tamoksifen 31,1%; razlika=2,1%; 95% CI=0,74–1,63; p=0,64). Medijan DOR-a u bolesnica na fulvestrantu bio je 17,3 mjeseca a u bolesnica na tamoksifenu 19,8 mjeseci. Klinički koristan odgovor u bolesnica na fulvestrantu bio je u 54,3% bolesnica, a u bolesnica na tamoksifenu u 62% bolesnica (p=0,026). Klinički koristan odgovor u podskupini ER i/ili PR-pozitivnih bolesnica bez statistički značajne razlike (fulvestrant 57,1%, tamoksifen 62,7% p=0,22). U vremenu do nedostatnosti liječenja (TTF, prema engl. time to treatment failure; broj dana od randomizacije do najranije pojave progresije bolesti, smrti od bilo kojeg uzorka ili do isključenja iz liječenja) značajno bolji rezultati dobiveni su kod skupine na tamoksifenu. Progresija bolesti je u više od 90% slučajeva bila uzrok TTF-a. U bolesnica na fulvestrantu medijan TTF-a je bio 5,9

Tablica 2. *Rezultati kliničke studije usporedbe fulvestranta i tamoksifena*[41]

Table 2. *Results of clinical study comparing fulvestrant and tamoxifen*[41]

Pokazatelj Parameter	Fulvestrant Fulvestrant	Tamoksifen Tamoxifen	p
vrijeme do progresije bolesti (mj.) median time to disease progression – TTP (months)			
sve bolesnice / all patients	6,8	8,3	p=0,088
ER+ i/ili PR+ / ER+ and/or PR+	8,2	8,3	p=0,39
vrijeme do nedostatnosti liječenja (mj.) time to treatment failure – TTF (months)			
sve bolesnice / all patients	5,9	7,8	p=0,026
ER+ i/ili PR+ / ER+ and/or PR+	7,5	8,0	p=0,19
objektivan odgovor (%) objective response rate (%) (CR + PR)			
sve bolesnice / all patients	31,6	33,9	p=0,45
ER+ i/ili PR+ / ER+ and/or PR+	33,2	31,1	p=0,64
trajanje odgovora (mj.) duration of response (months)	17,3	19,8	
klinički koristan odgovor (%) clinical benefit (%) (CR+PR+SD ≥24 wks)			
sve bolesnice / all patients	54,3	62,0	p=0,026
ER+ i/ili PR+ / ER+ and/or PR+	57,1	62,7	p=0,22

mjeseci, a u bolesnica na tamoksifenu 7,8 mjeseci (HR=1,21; 95% CI=1,01–1,46; p=0,039). U podskupini ER i/ili PR-bolesnica između te dvije grupe bolesnica nije bilo statistički značajne razlike u medijanu TTF-a (fulvestrant 7,5 mjeseci, tamoksifen 8,0 mjeseci; p=0,19). Podaci o smrtnosti, a kod produženog praćenja od medijana 31,1 mjesec su ovi: u skupini bolesnica na fulvestrantu zabilježeno je 48% preminulih bolesnica, a u skupini na tamoksifenu 43% preminulih bolesnica[41] (tablica 2).

Podaci koji se odnose na kvalitetu života u bolesnica ne upućuju na razliku između dvije skupine. U izražavanju nuspojava u obje skupine prevladavale su blage do umjerene nuspojave podjednake učestalosti. Primjerice, mučnina (u oko 21% bolesnica), slabost (u oko 20%), vazodilatacija (fulvestrant 15%, tamoksifen 21%), bol (fulvestrant 14%, tamoksifen 19%), koštana bol (fulvestrant 14%, tamoksifen 17%). Nuspojave povezane s lijekom u skupini na fulvestrantu zabilježene su u 41,6% bolesnica, a u skupini na tamoksifenu u 51,3% bolesnica. Najčešće nuspojave povezane s lijekom bile su: vazodilatacija, bol na mjestu injekcije i mučnine. U skupini na fulvestrantu zbog nuspojava povezanih s lijekom isključene su tri bolesnice: zbog cerebrovaskularnog incidenta, dubokoga venskog tromboflebitisa i zbog plućne embolije (bolesnica preminula). U skupini na tamoksifenu nije bilo isključenja zbog nuspojava povezanih s lijekom. Smrtnost koja se povezala s nuspojavama liječenja bila je u skupini na fulvestrantu 2,3%, a u skupini na tamoksifenu 4,8%. Od predefiniranih nuspojava predviđenih za statističku analizu između skupina nije bilo statistički značajne razlike, eventualno granično signifikantno manje valunga u grupi na fulvestrantu (17,7%; tamoksifen 24,7%; p=0,0501).[41]

U većini promatranih parametara kliničke studije usporedbe fulvestranta s tamoksifenom rezultati pokazuju da je tamoksifen najčešće bolji. Kako su rezultati ranije kliničke studije usporedbe fulvestranta s anastrozolom s jedne strane upućivali na podjednaku učinkovitost i podnošljivost fulvestranta (ako ne i na bolju učinkovitost), a kako kliničke studije usporedbe inhibitora aromataze i tamoksifena s druge strane pokazuju bolju djelotvornost inhibitora aromataze, očekivalo se da će bolesnice na fulvestrantu u ovoj studiji imati »bolje« rezultate u odnosu na one na tamoksifenu. Usporedbom samo ER i/ili PR-pozitivnih bolesnica, a to su one u kojih je racionalno očekivati djelovanje antiestrogenog liječenja, dobiju se rezultati koji upućuju na podjednaku učinkovitost fulvestranta u usporedbi s tamoksifenom. U smislu objašnjenja ili postizanja boljeg učinka fulvestranta, autori sugeriraju da se liječenje započne dvostrukom dozom fulvestranta (500 mg im.) i da se nakon 14 dana dade još jedna doza od 250 mg im. Kasnije bi trebale uslijediti uobičajene doze fulvestranta (250 mg u razmaku od 28 dana). Moguće je da bi se takvim apliciranjem ranije postigla optimalna koncentracija fulvestranta u plazmi, odnosno terapijsko djelovanje fulvestranta izrazilo bi se ranije.[41]

Zaključak

Oko tri četvrtine svih invazivnih tumora dojke je ER ili PR-pozitivno, tako da hormonska terapija zauzima važno mjesto u adjuvantnoj primjeni i liječenju karcinoma dojke. Tamoksifen, kao vrlo učinkovit antiestrogen, do sada je bio široko primjenjivan.[11,29] Zbog nedjelotvornosti njegove primjene duže od 5 godina adjuvantno, parcijalnog agonističkog učinka tamoksifena, kao i zbog rezistencije na njega koja se javlja u nekih karcinoma dojke, pokazala se potreba za razvojem drugih antiestrogena.[17,29] Jedan od takvih je fulvestrant koji, za razliku od tamoksifena, nema parcijalno agonističko djelovanje, a njegova djelotvornost je potvrđena u pretkliničkim i kliničkim istraživanjima.[33] Fulvestrant je lijek s novim mehanizmom antiestrogenog djelovanja. U slučaju recidiva nakon adjuvantne primjene tamoksifena ili u 1. liniji hormonske terapije aktivne bolesti, fulvestrant je usporediv s anastrozolom kao 2. linija u postmenopauzalnih žena s uznapredovalim rakom dojke.[40] Moguće je i da ima bolji učinak od anastrozola u bolesnica s visceralnim metastazama.[35] U ER i/ili PR-pozitivnih bolesnica usporediv je također s dosadašnjim zlatnim standardom tamoksifenom.[41] Fulvestrant nema križnu rezistenciju s drugim endokrinim agensima, što mu omogućuje široku primjenu samom ili u kombinaciji s drugim lijekovima. U dijela bolesnica može se nakon progresije bolesti poslije primjene jednog ili više »antiestrogenih« lijekova još uvijek dobiti odgovor i na fulvestrant, kao što je i u bolesnica koje imaju progresiju na fulvestrant očuvana osjetljivost na tamoksifen. Zbog toga se u slijedu primjene hormonske terapije, a prema dosadašnjem uobičajenom slijedu ordiniranja, fulvestrant može preporučiti nakon tamoksifena i/ili anastrozola. Njegovo točno mjesto u slijedu primjene hormonske terapije vjerojatno će se definirati u kliničkim studijama.[33,44]

LITERATURA

1. *Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ*. Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. J Clin Oncol 2003;21:3357–65.
2. *Thurlimann B, Muller A, Senn HJ*. Management of primary breast cancer: an update. Onkologie 2004;27:175–9.
3. National Cancer Institute. Breast Cancer (PDQ®): Treatment. http: // www.nci.nih.gov / cancertopics / pdq / treatment / breast / health-professional. Datum pristupa 6. travnja 2005.
4. *Paik S, Shak S, Tang G i sur*. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node negative breast cancer. N Engl J Med 2004; 351:2817–26.
5. *van't Veer LJ, Paik S, Hayes DF*. Gene expression profiling of breast cancer: a new tumor marker. J Clin Oncol 2005;23:1631–5.
6. *Beatson G*. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. Lancet 1896;2:104–7.
7. *Leake R*. 100 years of the endocrine battle against breast cancer. Lancet 1996;347:1780–1.
8. *Cole MP, Jones CTA, Todd IDH*. A new antiestrogenic agents for breast cancer. An early appraisal of ICI 46,474. Br J Cancer 1971;25:270–5.
9. *Early Breast Cancer Trialist Group*. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Lancet 1998;351:1451–67.
10. *Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL i sur*. Tamoxifen for the prevention of breast cancer; report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-I study. J Natl Cancer Inst 1998;90:1371–88.
11. *Osborne CK*. Tamoxifen in the treatment of breast cancer. N Engl J Med 1998;339:1609–18.
12. *Miller WR*. Biological rationale for endocrine therapy in breast cancer. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2004;18:1–32.
13. *Osborne CK, Schiff R*. Estrogen-receptor biology: continuing progress and therapeutic implications. J Clin Oncol 2005;23:1616–22.
14. *Rutqvist LE*. Adjuvant endocrine therapy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2004;18:81–95.
15. *Jones KL, Buzdar AU*. A review of adjuvant hormonal therapy in breast cancer. Endocr Relat Cancer 2004;11:391–406.
16. *Winer EP, Hudis C, Burstein HJ i sur*. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. J Clin Oncol 2005;23: 619–29.
17. *Winer EP*. Optimizing endocrine therapy for breast cancer. J Clin Oncol 2005;23:1609–10.
18. *Dellapasqua S, Colleoni M, Gelber RD, Goldhirsch A*. Adjuvant endocrine therapy for premenopausal women with early breast cancer. J Clin Oncol 23:1736–50.
19. *Strasser-Weippl K, Goss PE*. Advances in Adjuvant Hormonal Therapy for postmenopausal women. J Clin Oncol 2005;23:1751–9.

20. *Tobias JS*. Endocrine approaches for the treatment of early and advanced breast cancer in postmenopausal women. Int J Biochem Cell Biol 2004;36:2112–9.
21. *Howell A, Cuzick J, Baum M i sur*. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. Lancet 2005;365:60–2.
22. *Platet N, Cathiard AM, Gleizes M, Garcia M*. Estrogens and their receptors in breast cancer progression: a dual role in cancer proliferation and invasion. Crit Rev Oncol Hematol 2004;51:55–67.
23. *Howell SJ, Johnston SR, Howell A*. The use of selective estrogen receptor modulators and selective estrogen receptor down-regulators in breast cancer. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2004;18:47–66.
24. *Osborne CK, Fuqua SA*. Mechanisms of tamoxifen resistance. Breast Cancer Res Treat 1994;32:49–55.
25. *Ring A, Dowsett M*. Mechanisms of tamoxifen resistance. Endocr Relat Cancer 2004;11:643–58.
26. *Fisher B, Dignam J, Bryant J, Wolmark N*. Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project b-14 randomized trial. J Natl Cancer Inst 2001;93:684–90.
27. *Osborne CK, Bardou V, Hopp TA i sur*. Role of the estrogen receptor coactivator A/B1 (SRC-3) and HER-2/neu in tamoxifen resistance in breast cancer. J Natl Cancer Inst 2003;95:353–61.
28. *Nicholson RI, Staka C, Boyns F, Hutcheson IR, Gee JMW*. Growth factor-driven mechanisms associated with resistance to estrogen deprivation in breast cancer: new opportunities for therapy. Endocr Relat Cancer 2004;11:623–41.
29. *Gradishar WJ*. Tamoxifen – what next? Oncologist 2004;9:378–84.
30. *Howell A, DeFriend D, Robertson J, Blamey R, Walton P*. Response to a specific antioestrogen (ICI 182780) in tamoxifen-resistant breast cancer. Lancet 1995;345:29–30.
31. *Osborne CK, Wakeling A, Nicholson RI*. Fulvestrant: an oestrogen receptor antagonist with a novel mechanism of action. Br J Cancer 2004;90(Suppl 1):S2–S6.
32. *Robertson JF*. Selective oestrogen receptor modulators/new antioestrogens: a clinical perspective. Cancer Treat Rev 2004;30:695–706.
33. *Robertson JF, Come SE, Jones SE i sur*. Endocrine treatment options for advanced breast cancer – the role of fulvestrant. Eur J Cancer 2005; 41:346–56.
34. *Robertson JF, Nicholson RI, Bundred NJ i sur*. Comparison of the short-term biological effects of 7alpha-[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulfinyl)-nonyl]estra-1,3,5,(10)-triene-3,17beta-diol (Faslodex) versus tamoxifen in postmenopausal women with primary breast cancer. Cancer Res 2001;61:6739–46.
35. *Possinger K*. Fulvestrant – a new treatment for postmenopausal women with hormone-sensitive advanced breast cancer. Expert Opin Pharmacother 2004;5:2549–58.
36. *Robertson JF, Erikstein B, Osborne KC i sur*. Pharmacokinetic profile of intramuscular fulvestrant in advanced breast cancer. Clin Pharmacokinet 2004;43:529–38.
37. *Robertson JF, Harrison M*. Fulvestrant: pharmacokinetics and pharmacology. Br J Cancer 2004;90 Suppl 1:S7–10.
38. *Osborne CK, Pippen J, Jones SE i sur*. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American Trial. J Clin Oncol 2002;20:3386–95.
39. *Howell A, Robertson JF, Quaresma Albano J i sur*. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. J Clin Oncol 2002;20:3396–403.
40. *Robertson JF, Osborne CK, Howell A i sur*. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women: a prospective combined analysis of two multicenter trials. Cancer 2003;98:229–38.
41. *Howell A, Robertson JF, Abram P i sur*. Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: a multinational, double-blind, randomized trial. J Clin Oncol 2004;22: 1605–13.
42. *Vergote I, Robertson JF, Kleeberg U, Burton G, Osborne CK, Mauriac L*. Trial 0020 Investigators; Trial 0021 Investigators. Postmenopausal women who progress on fulvestrant (žFaslodex') remain sensitive to further endocrine therapy. Breast Cancer Res Treat 2003;79:207–11.
43. *Howell A*. Postmenopausal women with advanced breast cancer who progress on Fulvestrant or tamoxifen retain sensitivity to further endocrine therapies. Breast Cancer Res Treat 2002;76(Suppl 1):S72.
44. *Johnston S*. Fulvestrant and the sequential endocrine cascade for advanced breast cancer. Br J Cancer 2004;90(Suppl 1):S15–8.
45. *Vergote I, Robertson JFR*. Fulvestrant is an effective and well-tolerated endocrine therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results from clinical trials. Br J Cancer 2004;90(Suppl 1): S11–4.

RITUKSIMAB U LIJEČENJU B-STANIČNIH NE-HODGKINOVIH LIMFOMA

RITUXIMAB IN THE TREATMENT OF B-CELL NON-HODGKIN LYMPHOMA

ZDRAVKO MITROVIĆ, IGOR AURER*

Deskriptori: Non-Hodgkin limfom – farmakoterapija; B-stanični limfom – farmakoterapija; Monoklonska protutijela – terapijska upotreba, primjena i doziranje; Protutumorski lijekovi – terapijska upotreba, primjena i doziranje; Antigeni, CD20 – imunologija

Sažetak. Rituksimab, kimerično anti-CD20 monoklonsko protutijelo, u zadnjih je nekoliko godina postao dio standardne terapije B-staničnih ne-Hodgkinovih limfoma. Različitim mehanizmima dovodi do deplecije CD20+ stanica, aktivan je u monoterapiji, a posebno u kombinaciji s različitim citostaticima. Dokazan je i povoljan učinak na *in vivo* eliminaciju tumorskih stanica iz transplantata hematopoetskih matičnih stanica. Nuspojave su uglavnom vezane uz infuziju, blage do umjerene, posredovane su oslobađanjem citokina. Zbog drugačijeg mehanizma djelovanja, dodatak rituksimaba kemoterapiji ne

*** Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet i Klinički bolnički centar, Zagreb** (Zdravko Mitrović, dr. med.; prof. dr. sc. Igor Aurer, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. Z. Mitrović, Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

Primljeno 27. lipnja 2005., prihvaćeno 3. listopada 2005.

uzrokuje povećanje toksičnosti. Kombinacija rituksimaba i kemoterapije povećava stopu remisija u indolentnim limfomima te poboljšava preživljenje bolesnika s agresivnim limfomima.

Descriptors: Lymphoma, Non-Hodgkin – drug therapy; Lymphoma, B-cell – drug therapy;
Antibodies, monoclonal – therapeutic use, administration and dosage;
Antineoplastic agents – therapeutic use, administration and dosage; Antigens, CD20 – immunology

Summary. Rituximab, a chimeric anti-CD20 monoclonal antibody, has become a part of standard treatment of B-cell non-Hodgkin lymphoma in the last several years. Depleting CD20+ cells by various mechanisms, it is active as a single agent and particularly when combined with chemotherapy. It is effective in »in vivo« elimination of neoplastic cells from the hematopoetic stem cell transplant. Side-effects are mostly infusion related, mild to moderate, mediated by cytokine release. Because of different mechanisms of action, adding rituximab to chemotherapy does not cause additional toxicity. Combination of rituximab and chemotherapy improves response rates in indolent lymphomas and survival in aggressive lymphomas.

Liječ Vjesn 2006;128:36–42

Rituksimab (u Europi pod tvorničkim imenom Mabthera®, Hoffmann-La Roche AG) jest IgG1 kapamonoklonsko protutijelo usmjereno protiv CD20-receptora, molekule koja se nalazi samo na površini B-limfocita. Građen je od ljudske konstantne regije i mišje varijabilne regije, što mu daje optimalna farmakokinetska svojstva. Rituksimab smanjuje broj cirkulirajućih CD20-stanica različitim mehanizmima: citotoksičnošću posredovanom komplementom (CDC), citotoksičnošću ovisnom o protutijelima (ADCC) te indukcijom apoptoze.[1] Uz to, dokazano je da pojačava citotoksičnu aktivnost nekih lijekova.[2] Budući da CD20 normalno ne cirkulira slobodno u plazmi, ne odbacuje se niti internalizira, kao i da nije podložan regulaciji,[3] predstavlja odličnu metu za ciljanu terapiju. Fiziološka uloga CD20-molekule nije poznata, smatra se da je važna za razvoj i diferencijaciju B-limfocita.[4] Nije izražen na matičnim stanicama, ranim limfoblastima i zrelim plazma-stanicama. Od 1997. godine kada je odobren u SAD-u za liječenje CD20-pozitivnih indolentnih limfoma u relapsu, njegova se primjena iz godine u godinu diljem svijeta povećavala, a spektar kliničkih indikacija proširen je i na druge maligne, ali i autoimunosne bolesti, u čijoj je patogenezi bitna proliferacija CD20-pozitivnih limfocita.

Prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) iz 1998. godine[5] neoplazme limfocita se dijele na B, T i NK ne-Hodgkinove limfome (NHL) te Hodgkinovu bolest (tablica 1). Oko 90% NHL-a je CD20+. Njihova učestalost među neoplazmama raste. Prema podacima iz SAD-a NHL su peti po učestalosti i peti najčešći uzrok smrti od tumora.[6] U Hrvatskoj se incidencija limfoma procjenjuje na 600 do 800 slučajeva, od čega oko 70% čine NHL.

Svrha ovog članka je sažeto prikazati dosad objavljene rezultate kliničkih studija vezanih uz primjenu rituksimaba u liječenju NHL-a. Detaljnije su prikazani radovi vezani uz indikacije za koje se rituksimab najčešće rabi u našoj zemlji.

Doziranje i toksičnost rituksimaba

Doziranje

Općeprihvaćena, standardna doza u većini kliničkih pokusa rituksimaba iznosi 375 mg/m^2, iako je to zapravo minimalna učinkovita doza. Moguće je da bi više doze dovele do povećanja stope odgovora, no to nije ekstenzivno istraživano. Rituksimab se primjenjuje ambulantno, uz kemoterapiju, odnosno najčešće jedanput na tjedan kroz minimalno 4 tjedna u monoterapiji.

Toksičnost

Rituksimab je općenito dobro podnošljiv lijek s malo teških nuspojava. Nuspojave su najčešće vezane uz infuziju. Većina bolesnika prilikom prve infuzije ili neposredno nakon nje ima blage do umjerene simptome poput vrućice, zimice, tresavice, glavobolje, svrbeža. Više od 95% tih simptoma blagog je do umjerenog karaktera i prestaju nakon privremenog prekida infuzije odnosno primjene simptomatske terapije.[7] Primjenom premedikacije neposredno prije infuzije, nastoji se smanjiti učestalost i težina takvih nuspojava. Ipak, moguć je i razvoj težih nuspojava poput bronhospazma, hipotenzije, angioedema, a opisane su i letalne plućne i kardiovaskularne komplikacije. Takve nuspojave češće su u bolesnika s velikom tumorskom masom, koji uz to imaju srčanu i plućnu bolest pa se tada preporučuje frakcionirana primjena rituksimaba uz poseban nadzor. Patofiziološka osnova takvih nuspojava je sindrom oslobađanja citokina, posredovan upalnim citokinima kao što su TNF-α, IL-8, interferon-γ.[8]

Rituksimab, uništavajući CD20-pozitivne limfocite, uzrokuje limfopeniju u perifernoj krvi, koja nema značajnije posljedice za bolesnika. U rijetkim slučajevima moguća je prolongirana hipoplazija koštane srži. Također, opisani su slučajevi fatalnog zatajenja srca, bronhiolitisa, plućne fibroze, Stevens-Johnsonov sindrom, serumska bolest itd. Međutim, te su nuspojave izrazito rijetke, tako da je rituksimab u usporedbi s drugim antitumorskim lijekovima, vrlo siguran.

Rituksimab u indolentnim NHL-ima

Indolentni limfomi su podskupina koja čini 40% svih NHL-a, u krajevima s umjerenom klimom su uglavnom B-imunofenotipa (tablica 1). Najčešći oblik indolentnih limfoma su folikularni limfomi, koji čine oko 20% svih NHL-a. Histološki dijele se u tri gradusa, ovisno o broju velikih stanica u vidnome polju. Gradus I i II ubrajaju se u indolentne limfome, za razliku od gradusa III folikularnog limfoma koji se svrstava u agresivne limfome. Pojavnost tih bolesti je najveća u srednjoj i starijoj životnoj dobi, a često pridruženi komorbiditet ograničava mogućnost agresivnijeg liječenja.

Nema jedinstvenog i općeprihvaćenoga terapijskog pristupa u liječenju indolentnih limfoma. Terapijski pristup sastoji se od opservacije, kemoterapije uobičajenim citostaticima, primjene interferona pa sve do agresivnijeg kemoterapijskog liječenja i transplantacije koštane srži. Odgovor na uobičajenu uvodnu terapiju je u pravilu dobar, no stopa relapsa je visoka i bolest unatoč terapiji polagano napreduje tako da je preživljavanje bolesnika s indolentnim limfomima u zadnjih tridesetak godina ostalo nepromijenjeno, medijan preživljenja iznosi približno 7–10 godina.[9]

Razvoj monoklonskih protutijela, čiji je mehanizam djelovanja drugačiji od citostatske terapije, otvorio je nove mogućnosti liječenja ovih bolesti. Brojne kliničke studije

Tablica 1. *SZO – podjela B-limfocitnih neoplazma*
Table 1. *WHO – classification of B-lymphoid neoplasms*

Nezreli (prekursorski) zloćudni tumori B-limfocita
Precursor B-cell neoplasms
- Nezrela B-limfoblastična leukemija/limfom
  Precursor B-lymphoblastic leukemia/lymphoma

Zreli zloćudni tumori B-limfocita
Mature (peripheral) B-cell neoplasms
- **B-kronična limfocitna leukemija limfom malih limfocita**
  B-cell chronic lymphocytic leukemia small lymphocytic lymphoma
- B-prolimfocitna leukemija/B-cell prolymphocytic leukemia
- **Limfoplazmocitoidni limfom/Lymphoplasmacytic lymphoma**
- **B-stanični limfom marginalne zone slezene**
  Splenic marginal zone B-cell lymphoma
- **Leukemija vlasastih stanica/Hairy cell leukemia**
- Multipli mijelom/plazmocitom/Plasma cell myeloma/plasmacytoma
- **Ekstranodalni limfom marginalne zone B-stanica MALT tipa**
  Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type
- **Nodalni limfom marginalne zone B-stanica**
  Nodal marginal zone B-cell lymphoma
- **Folikularni limfom/Follicular lymphoma**

– **gradus/grade 1**
– **gradus/grade 2**
– gradus/grade 3
- Limfom plaštenih stanica/Mantle-cell lymphoma
- Difuzni limfom velikih B-stanica/Diffuse large B-cell lymphoma
- Burkittov limfom/leukemija/Burkitt's lymphoma/leukemia

* entiteti utisnuti podebljano ubrajaju se u indolentne limfome
/bolded entities represent indolent lymphoma

pokazale su učinkovitost primjene rituksimaba kao monoterapije i/ili u kombinaciji s drugim agensima.

Rituksimab kao monoterapija

U prvoj velikoj pilotskoj studiji, 166 bolesnika u relapsu ili s refraktornim indolentnim NHL-om, liječeno je rituksimabom kao monoterapijom u dozi od 375 mg/m^2/tjedan, 4 tjedna.[10] Oko 50% bolesnika je odgovorilo (6% KR i 42% PR) uz medijan trajanja najboljeg odgovora oko 11 mjeseci. Ohrabrujući početni rezultati uz prihvatljivu toksičnost bili su poticaj za nastavak istraživanja i primjenu rituksimaba u ranijim fazama bolesti. Kod novodijagnosticiranih bolesnika terapija rituksimabom dovodi do odgovora u oko 70% bolesnika, uz različit postotak kompletnih remisija.[11,12] Međutim, medijan vremena do progresije bolesti je kratak, oko 2 godine. Iz navedenih rezultata zaključuje se da rituksimab kao monoterapija ima dobar, no samo privremen učinak u asimptomatskih bolesnika s indolentnim NHL-om koji nema veliku tumorsku masu.

Rituksimab u kombinaciji s kemoterapijom

Upotreba rituksimaba u kombinaciji s kemoterapijom potaknuta je istraživanjima *in vitro* gdje je pokazano da rituksimab povećava osjetljivost limfomskih stanica na dalju kemoterapiju.[2,13] S obzirom na drugačiji mehanizam djelovanja i vrlo prihvatljivu toksičnost, provedena su brojna istraživanja u kojima je rituksimab pridodan nekoj od uobičajenih terapijskih shema (tablica 2). Prvu studiju u kojoj je rituksimab kombiniran s kemoterapijom proveli su Czuczuman i sur. gdje je 38 bolesnika (31 prethodno neliječen) primilo CHOP (ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin, prednizon) i rituksimab, ukupan odgovor je iznosio 100% (od toga 87% KR i nKR), a medijan vremena do progresije bolesti i dužina odgovora iznosili su 82,3 mjeseca odnosno 83,5 mjeseci nakon praćenja od 9 godina.[14] Slična stopa ukupnog odgovora (80% KR i nKR, 10% PR) postignuta je kombinacijom rituksimaba i fludarabina u 40 bolesnika s indolentnim limfomom bez obzira na to da li su ranije primali terapiju ili ne, a medijan trajanja odgovora nije dosegnut nakon 40-mjesečnog praćenja.[15] Približna stopa odgovora, uz manje kompletnih remisija, postiže se klorambucilom i rituksimabom u indukciji i održavanju (63% KR, 26% PR).[16] Prvih 25 prethodno liječenih i neliječenih bolesnika s indolentnim limfomom koji su u KBC-u Zagreb primali rituksimab u kombinaciji s CHOP-om ili FND-om (fludarabin, mitoksantron, deksametazon) postigli su ukupni odgovor 88% (64% KR, 24% PR).[17]

Za većinu folikularnih limfoma karakteristična je translokacija t(14;18) što dovodi do pojačane ekspresije gena bcl-2 i uzrokuje otpornost na kemoterapiju. Bcl-2-pozitivnost može se pratiti PCR-om i rabi se kao biljeg minimalne rezidualne bolesti. Pokazano je da rituksimab dovodi do bcl-2-negativizacije u više od polovice bcl-2-pozitivnih bolesnika (50%–88%), bez obzira na prethodnu terapiju.[11,15,18] Bcl-2-negativni bolesnici nakon terapije imaju manji rizik od relapsa i duže preživljenje.

Nekoliko je objavljenih randomiziranih studija u kojima je dodatak rituksimaba standardnim protokolima postigao značajno bolji odgovor u odnosu na terapiju bez rituksimaba (tablica 2). Marcus i sur. uspoređivali su CVP (ciklofosfamid, vinkristin i prednison) s rituksimabom i bez njega na ukupno 321 bolesniku s neliječenim folikularnim limfomom stadija III i IV – ukupni odgovor nakon R-CVP-a iznosio je 81% (41% KR) naspram 57% (10% KR) nakon CVP-a, a medijan vremena do progresije bolesti 32 mjeseca naspram

Tablica 2. *Kombinacija rituksimaba i kemoterapije u indolentnim NHL-ima*
Table 2. *Combination of rituximab and chemotherapy in indolent NHL*

Autor Authors	Karakteristike bolesnika Characteristics of the patients	Broj bolesnika Number of pts.	Terapija Therapy	% kompletnih (KR) i parcijalnih (PR) remisija % complete (KR) and partial (PR) remissions
Czuczuman i sur.	– liječeni i neliječeni treated and untreated	38	6 R-CHOP	87% KR, 13%PR
Colombat i sur.	– liječeni i neliječeni treated and untreated	40	7 R + 6 fludarabin	80% KR, 10%PR
Martinelli i sur.	– liječeni i neliječeni treated and untreated	27	R + klorambucil chlorambucil	63%KR, 23%PR
Aurer i sur.	– liječeni i neliječeni treated and untreated	25	R-CHOP ili/or R-FND	64%KR, 24%PR
Marcus i sur.	– prethodno neliječeni previously untreated	321	8 R-CVP 8 CVP	57%KR, 24%PR 10%KR, 41%PR
Forstpointner i sur.	– u relapsu relapsed	65	4 R-FCM 4 FCM	40%KR, 54%PR 23%KR, 47%KR

15 mjeseci, uz medijan praćenja 30 mjeseci.[19] Rezultati studije njemačke grupe autora u kojoj je 128 bolesnika u relapsu s folikularnim limfomom (FL) i limfomom plaštenih stanica (MCL) randomizirano na liječenje FCM-om (fludarabin, mitoksanton, ciklofosfamid) s rituksimabom ili bez njega, ipak egzaktno ne potvrđuju razliku u ukupnom preživljenju.[20] Skupina bolesnika s folikularnim limfomom u R-FCM-grupi imala je statistički značajno bolji odgovor (94 vs. 70%, P= 0,011) u odnosu na FCM-grupu, ali razlika u izračunanom dvogodišnjem ukupnom preživljenju nije statistički značajna (90% vs. 70%, P=0,0943).

Premda svi ti rezultati upućuju na bolji odgovor (bez dodatne toksičnosti!) na kombinaciju rituksimaba i kemoterapije u odnosu na samu kemoterapiju, većina randomiziranih studija još ne može definitivno odgovoriti na pitanje produljuje li rituksimab preživljenje. Zbog indolentnoga prirodnog tijeka bolesti potrebno je dugo razdoblje praćenja bolesnika.

Rituksimab u liječenju kronične limfocitne leukemije (KLL) / limfoma malih limfocita (SLL)

Kronična limfocitna leukemija je bolest srednje i starije životne dobi, medijan dobi bolesnika u vrijeme dijagnoze iznosi 65 godina. Zbog dugoga prosječnog preživljenja, to je leukemija s najvećom prevalencijom u odrasloj dobi. Terapijski pristup sastoji se od opservacije za bolesnike u ranijem stadiju bolesti te blaže ili agresivnije kemoterapije za bolesnike s uznapredovalom bolesti, a ovisno o dobi i raspoloženju bolesnika.

Rituksimab se kao monoterapija nije pokazao uspješnim kao kod indolentnih NHL-a. U ranije liječenih bolesnika postignuta stopa odgovora iznosila je oko 20%, i to isključivo parcijalnih remisija.[21] Nešto bolji rezultati postignuti su u bolesnika kod kojih je rituksimab primijenjen kao prva linija terapije. Nezadovoljavajući odgovor KLL-a na terapiju rituksimabom tumači se smanjenom gustoćom CD20-receptora[22] ili većim brojem cirkulirajućih slobodnih CD20-molekula u plazmi nekih bolesnika s KLL.[23] Primjenom rituksimaba 3× na tjedan u standardnoj dozi od 375 mg/m^2 u 33 bolesnika, postignut je odgovor 45% (3% KR, 42% PR).[24] Postupnim povišenjem doze rituksimaba, postignuto je i proporcionalno povećanje odgovora, a bez povećanja toksičnosti.[25] Tako je pri maksimalnoj dozi od 2250 mg/m^2 odgovor iznosio 75%, ali bez postizanja kompletnih remisija. Međutim, takve »megadoze« ipak nisu prikladne za rutinsku kliničku praksu, čak ni u najbogatijim zemljama.

Kombinacija rituksimaba i citostatika rutinski davanih u liječenju KLL-a pokazala se znatno učinkovitijom. Kombinacija fludarabina i rituksimaba pokazala se učinkovitom postižući stopu odgovora na oko 90% uz 20–27% KR, ovisno o tome jesu li bolesnici prethodno liječeni.[26] Randomizirano istraživanje CALGB grupe pokazalo je prednost istodobnog davanja fludarabina i rituksimaba u odnosu na sekvencionalno, no bez utjecaja na preživljenje nakon 43 mjeseca.[27] Retrospektivna analiza iste grupe pokazala je produljenje preživljenja bez progresije bolesti i ukupnog preživljenja dodatkom rituksimaba fludarabinu u usporedbi sa samim fludarabinom.[28] Kombinirana primjena fludarabina, ciklofosfamida i rituksimaba (FCR) evaluirana je na 224 neliječena odnosno 177 prethodno liječenih bolesnika s KLL-om u dvije studije autora iz M.D. Anderson Cancer Center.[29,30] Na terapiju je odgovorilo 95% neliječenih bolesnika (70% KR) te 73% bolesnika u relapsu ili refraktornih (25% KR). Ukupan odgovor i stopa kompletnih remisija bila je najviša u bolesnika koji su prethodno dobro reagirali na fludarabin, a trećina bolesnika s kompletnom remisijom postigla je i molekularnu remisiju.[30]

Rituksimab u liječenju agresivnih NHL-a

Agresivni limfomi su skupina limfoidnih neoplazmi čije se preživljenje bez liječenja mjeri u mjesecima, za razliku od indolentnih limfoma. Tu pripadaju neoplazme T/NK-stanica te otprilike 50% svih B-staničnih limfoma, od kojih je najčešći difuzni velikostanični limfom (tablica 1). Od 70-ih godina prošlog stoljeća, kada je CHOP uveden kao zlatni terapijski standard, nije bilo značajnijih napredaka u liječenju agresivnih NHL-a. Iako su tijekom godina iskušavane i različite intenzivirane inačice CHOP-a +/– autotransplantacija koštane srži, postignuto je poboljšanje ishoda samo kod dijela bolesnika (uglavnom mlađih i visokorizičnih) u odnosu na standardni CHOP koji je kurativan u 40%–50% svih bolesnika.[31] Dodatkom rituksimaba standardnoj terapiji došlo je do poboljšanja u terapiji agresivnih CD20+ limfoma, kako u prvoj tako i u drugoj liniji terapije.

Prva multicentrična studija faze 2, provedena je 2001, na 34 bolesnika s novodijagnosticiranim agresivnim B-limfomom koji su liječeni sa 6 ciklusa R-CHOP-a (tablica 3).[32] Ukupni odgovor iznosio je 94%, a 61% bolesnika postiglo je kompletnu remisiju, ukupno preživljenje iznosilo je 87% nakon 62 mjeseca praćenja, što je povoljnije nego terapija samo CHOP-om (historijska skupina). Prva velika, randomizirana studija koja je usporedila CHOP s R-CHOP-om

Tablica 3. *Kombinacija rituksimaba i CHOP-a u liječenju bolesnika difuznih velikostaničnih NHL-a*
Table 3. *Combination of rituximab and CHOP in the treatment of the patients with diffuse large-cell NHL*

Autor Authors	Dob bolesnika Patients' age	Broj Number	Terapija Therapy	Odgovor i preživljenje Response and survival
Vose i sur.	različita dob different age	33	6 R-CHOP	61%KR 33%PR 5g-UP: 87%
Feugier i sur.	iznad 60 godina over 60 years	399	6 R-CHOP 6 CHOP	76% KR, 5g-UP 70% 63% KR, 5g-UP 57%
Habermann i sur.	iznad 60 godina over 60 years	632	6-8 R-CHOP + R 6-8 R-CHOP 6-8 CHOP + R 6-8 CHOP	2g-TNO 79% 2g-TNO 77% 2g-TNO 74% 2g-TNO 45%
Pfreundschuh i sur.	ispod 60 godina less than 60 years	823	6 R-CHOP 6 CHOP	81%KR, 2g-UP 94% 67%KR, 2g-UP 87%

Legenda/Legend: 2g-UP, 5g-UP – dvogodišnje, petogodišnje ukupno preživljenje, 2g-TNO – dvogodišnje trajanje najboljeg odgovora, KR – kompletna remisija, PR – parcijalna remisija / 2g-UP, 5g-UP – 2,5-years overall survival, 2g-TNO – time to treatment failure, KR – complete response, PR – partial response

bila je francuska (GELA) studija, gdje je uključeno 399 bolesnika iznad 60 godina sa stadijem II-IV difuznoga velikostaničnog B-limfoma.[33] Nakon petogodišnjeg praćenja R-CHOP se pokazao boljim u odnosu na CHOP: više kompletnih remisija (76% vs 63%, P=0,005) te statistički značajno bolji svi parametri preživljenja uključujući preživljenje bez znakova bolesti (66% vs 45%, P<0,00001) i ukupno preživljenje (70% vs 57%, P<0,0073). Korisnost dodatka rituksimaba pokazala se i u bolesnika s niskim i s visokim rizikom bolesti prema IPI-u. Pri tome, nije zabilježena veća toksičnost u grupi bolesnika koja je primala R-CHOP. Kasnije analize su pokazale da u R-CHOP grupi nije bilo razlike u preživljenju između bcl-2-pozitivnih bolesnika i bcl-2-negativnih u usporedbi s CHOP grupom.[34] Iz toga se može zaključiti da je rituksimab neutralizirao rezistenciju na kemoterapiju povezanu s bcl-2. Američka skupina autora provela je randomizirano istraživanje u kojem su 632 novodijagnosticirana bolesnika starija od 60 godina randomizirana na CHOP ili R-CHOP, a zatim su oni koji su dobro odgovorili na terapiju randomizirani na opservaciju ili održavanje rituksimabom.[35] Bolesnici koji su primali R-CHOP imali su statistički duže trajanje najboljeg odgovora te statistički granično bolje izračunano trogodišnje preživljenje (p=0,05). Terapija održavanja rituksimabom produžila je trajanje najboljeg odgovora, ali samo u skupine bolesnika koji su primali CHOP kao indukciju. Utjecaj održavanja na preživljenje nije bio statistički značajan (p=0,83). Dvogodišnje trajanje najboljeg odgovora iznosi 77% u R-CHOP, 79% u R-CHOP +R, 74% u CHOP+R, naspram 45% u CHOP grupi (P<0,0001). Prvi preliminarni rezultati MInT studije na ukupno 823 prethodno neliječena bolesnika s difuznim velikostaničnim B-limfomom niskog rizika u dobi od 18 do 60 godina potvrđuju prednost kombinacije rituksimaba i kemoterapije u odnosu na samu kemoterapiju.[36] Bolesnici liječeni sa 6 ciklusa rituksimaba i kemoterapije postigli su 81% kompletnih remisija naspram 67% u grupi bez rituksimaba (P<0,0001), duže trajanje najboljeg odgovora (76% vs 60%, P<0,00001) i bolje dvogodišnje ukupno preživljenje (94% vs 87%, P<0,001). Trajanje najboljeg odgovora posebno je izraženo u podskupine bolesnika koji nemaju veliku tumorsku masu niti dodatnih nepovoljnih čimbenika (IPI=0). Retrospektivne analize preživljenja bolesnika iz Britanske Kolumbije prije i nakon uvođenja rituksimaba u prvu liniju terapije, potvrđuju poboljšanje 2-godišnjeg ukupnog preživljenja za oko 20% u svim dobnim skupinama.[37]

Na temelju navedenih rezultata se danas R-CHOP smatra standardnom prvom linijom terapije agresivnih CD20+ NHL.

Rituksimab u liječenju limfoma plaštenih stanica

Limfom plaštenih stanica (mantle cell lymphoma – MCL) čini oko 5% svih NHL-a, pripada skupini agresivnih NHL-a. Karakteriziran je lošim odgovorom na konvencionalnu terapiju: medijan preživljenja bolesnika s MCL-om, bez obzira na vrstu liječenja, iznosi samo 3 godine.[38] Stoga ova grupa bolesnika zahtijeva agresivnije liječenje i primjenu novih lijekova.

Rituksimab kao monoterapija dovodi do odgovora u oko 30% bolesnika, no uz vrlo malen postotak kompletnih remisija i prosječno trajanje odgovora od oko godinu dana.[39,40]

Već spomenuta randomizirana studija njemačke GLSG grupe usporedila je djelotvornost FCM s rituksimabom i bez njega na 48 prethodno liječenih bolesnika.[30] Ukupni odgovor u R-FCM iznosio je 58% (29% KR, 29% PR) u usporedbi s 46% u FCM grupi (0 KR, 46% PR), P=0,282. Procijenjeno dvogodišnje ukupno preživljenje R-FCM skupine u odnosu na FCM skupinu iznosi 65% (8 bolesnika) naspram 35% (4 bolesnika), P=0,0042. Nedavno je objavljena randomizirana studija iste grupe gdje je uspoređivan CHOP i R-CHOP u 122 novodijagnosticirana bolesnika s MCL-om.[41] Bolesnici koji su primali R-CHOP postigli su bolji odgovor (94 vs 75%, P=0,0054) i veći postotak kompletnih remisija (34 vs 7%) uz bolje trajanje najboljeg odgovora (21 vs 14 mj, P=0,0131). Međutim, nije bilo razlike u preživljenju bez progresije bolesti između dviju skupina. Slične rezultate imali su i drugi autori.[42]

S obzirom na visoku stopu relapsa i progresije bolesti, bolesnici s MCL-om, ako zadovoljavaju kriterije (dob, opće stanje), podvrgavaju se intenzivnoj kemoterapiji i autolognoj transplantaciji koštane srži u većini novijih studija. Američki autori ispitivali su dodatak rituksimaba frakcioniranoj kombinaciji Hyper-CVAD/ Mtx,Ara-C (ciklofosfamid, vinkristin, doksorubicin, deksametazon naizmjence s metotreksatom i citarabinom) na 100 novodijagnosticiranih bolesnika.[43] Nakon medijana praćenja od 40 mjeseci, 3-godišnje preživljenje bez znakova bolesti ili komplikacija i ukupno preživljenje iznosi 67% odnosno 81%. Međutim, toksičnost je značajna – 8% bolesnika je umrlo od posljedica terapije.

Dodatak rituksimaba visokim dozama citostatika uz transplantaciju koštane srži i posttransplantacijsko održavanje rituksimabom dosad je pokazalo dobre rezultate: 3-godišnje preživljenje bez progresije bolesti u dvije objavljene studije iznosi 89% odnosno 80%, ukupno preživljenje 88% odnosno 89%,[44,45] a slične rezultate imaju i drugi centri.[46,47]

Na temelju navedenih rezultata danas se rituksimab smatra dijelom standardne prve linije terapije MCL-a.

Terapija održavanja rituksimabom

Kako bi produžili trajanje najboljeg odgovora nakon terapije (R, R-KT, KT, auto-TKS) u različitih vrsta limfoma, mnogi su istraživači primijenili terapiju održavanja rituksimabom.

Pokazan je povoljan utjecaj održavanja u odnosu na opservaciju nakon standardne monoterapije rituksimabom u indolentnih limfoma[48,49] iako je medijan trajanja učinka rituksimaba podjednak ako se uspoređuje ponovno liječenje i održavanje.[48]

Zinzani i sur. su na ukupno 140 prethodno neliječenih bolesnika s folikularnim limfomom prospektivno uspoređivali FM (fludarabin i mitoksantron) i CHOP nakon kojih su bolesnici prema kliničkom i molekularnom odgovoru randomizirani na rituksimab ili opservaciju.[50] Konačni rezultati daju blažu prednost FM-u u odnosu na CHOP uz pokazanu učinkovitost rituksimaba u obje skupine u smislu poboljšavanja kliničkog i molekularnog odgovora.

U agresivnih limfoma korist održavanja rituksimabom pokazana je samo u dijela bolesnika koji nisu primali rituksimab u uvodnoj terapiji što sugerira aditivnost učinka, umjesto sinergizma rituksimaba i CHOP-a.[35]

Posebno pitanje je i održavanje/konsolidacija rituksimabom nakon autologne transplantacije. Kod folikularnih i limfoma plaštenih stanica postignut je povoljan učinak na minimalnu rezidualnu bolest.[51,47] Ne postoji za sada općeprihvaćena shema davanja rituksimaba nakon transplantacije, početni rezultati ohrabruju, ali nema randomiziranih studija.

Rituksimab i transplantacija koštane srži

Dio primarno refraktornih bolesnika, kao i oni koji dožive relaps, kandidati su za drugu liniju terapije sastavljenu od intenzivne kemoterapije i autotransplantacije koštane srži.

U do sada objavljenim studijama, dodatkom rituksimaba različitim postojećim shemama (ICE, DHAP, MINE, IME)

povećan je postotak bolesnika koji postižu kompletnu remisiju, bez ometanja procesa prikupljanja matičnih stanica.[52–55] Zbog mogućnosti reinfuzije limfomskih stanica zajedno s matičnim stanicama prilikom autotransplantacije, pokušava se različitim metodama očistiti transplantat od moguće kontaminacije (CD34 selekcija, *in vitro* pročišćavanje monoklonskim protutijelima), no uspjeh je skroman, a moguće su i komplikacije.[56]

Uvođenjem rituksimaba u terapiju, postignut je učinak tzv. *in vivo* pročišćavanja, tj. dokazano je smanjenje kontaminacije transplantata tumorskim stanicama. Praćenjem molekularnih biljega bolesti kod folikularnih (t 14;18) i limfoma plaštenih stanica (t 11;14), pokazano je povećanje postotka molekularnih remisija nakon transplantacije primjenom rituksimaba.[57,58]

Također, rituksimab se sve više pridodaje standardnim protokolima u kondicioniranju.[59] No, još nije jasno odražava li se sve to i na poboljšanje u preživljenju. Potencijalna dodatna toksičnost primjene rituksimaba uz transplantaciju predmet je brojnih istraživanja. Pokazano je da rituksimab može usporiti oporavak trombocita,[60] neutrofila,[61] smanjiti razinu imunoglobulina,[62] a to teoretski može dovesti do veće učestalosti infekcija. No, nije zabilježeno da rituksimab povećava stopu infekcija nakon transplantacije, čak ni u znatno višim dozama.[59]

Rituksimab se sve više počinje dodavati standardnim citostaticima i u alo-transplantaciji koštane srži.[63,64] Osim antitumorskog učinka, preliminarni rezultati pokazuju moguću korisnost rituksimaba u prevenciji kroničnog GVHD-a.[65]

Farmakoekonomika

Rituksimab je 1997. odobren za liječenje folikularnih limfoma u relapsu, od tada su u različitim zemljama provedena farmakoekonomska istraživanja s ciljem usporedbe rituksimaba u odnosu na do tada standardnu terapiju za različite vrste NHL-a. Tako je za indolentne limfome u relapsu pokazano da primjena rituksimaba uzrokuje manje direktne troškove nego fludarabin i podjednake troškove kao CHOP.[66] Visoka cijena rituksimaba usporediva je s troškovima produžene hospitalizacije zbog nuspojava klasične kemoterapije.[67]

U agresivnim limfomima, najprije je pokazana korisnost primjene rituksimaba u starijih osoba, na temelju preliminarnih rezultata GELA studije,[33] što je dovelo do odobravanja rituksimaba u prvoj liniji terapije agresivnih limfoma stadija II-IV.[37,68] Iako su inicijalni troškovi R-CHOP-a znatno veći u odnosu na CHOP, uzimajući u obzir produženje preživljenja na duži vremenski period, R-CHOP se pokazao kao isplativa terapija za osobe starije od 60 godina.[69] I kod mlađih bolesnika R-CHOP je ekonomski prihvatljiva opcija u prvoj liniji terapije[70,71] iako je za sada potrebno pričekati konačne rezultate velikih studija kako bi se dobili precizni pokazatelji.

U Hrvatskoj rituksimab je registriran za drugu liniju terapije u kombinaciji s kemoterapijom kod CD20+ indolentnih limfoma. Nalazi se na listi i za liječenje agresivnih limfoma, međutim, u ovom trenutku HZZO ne pokriva troškove liječenja. No, čini se da bi i u našim uvjetima R-CHOP bio isplativ kao prva linija terapije agresivnih CD20+ limfoma.

LITERATURA

1. *Reff ME, Carner K, Chambers KS i sur.* Depletion of B cells *in vivo* by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. Blood 1994; 83:435–45.
2. *Demidem A, Lam T, Alas S i sur.* Chimeric anti-CD20 antibody sensitizes a B-cell lymphoma cell line to cell killing by cytotoxic drugs. Cancer Biother Radiopharm 1997;12:177–86.
3. *Press OW, Appelbaum F, Ledbetter JA i sur.* Monoclonal antibody 1F5 (anti-CD20) serotherapy of human B cell lymphomas. Blood 1987; 69:584–91
4. *Tedder TF, Engel P.* CD20. A regulator of cell-cycle progression of B lymphocytes. Immunol today 1994;15:450–4
5. *Harris NL, Jaffe ES, Diebhold J i sur.* World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoetic and lymphoid tissues: report of the clincal advisory committee meeting Marlie house; Virginia. J Clin Oncol 1999;17:3835–49.
6. *Jemal A, Tiwari RC, Murray T i sur.* Cancer statistics, 2004. CA Cancer J Clin 2004;54:8–29.
7. *Boye J, Elter T, Engert A.* An overview of the current clinical use of the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab. Ann Oncol 2003;14:520–35
8. *Winkler U, Jensen M, Manzke O i sur.* Cytokine–release syndrome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia and high lymphocyte counts after treatment with an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab, IDEC C2B8). Blood 1999;94:2217–24.
9. *Horning SJ.* Natural history of and therapy for the indolent non-Hodgkin's lymphomas. Semin Oncol 1993;20(Suppl 5):75–88.
10. *McLaughlin P, Gillo-Lopez AJ, Link BK i sur.* Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma, half of the patients respond to a four-dose treatment program. J Clin Oncol 1998;16:2825–33.
11. *Witzig TE, Vukov AM, Habermann TM i sur.* Rituximab therapy for patients with newly diagnosed, advanced-stage, follicular grade I non-Hodgkin's lymphoma: A phase II trial in the north central cancer treatment group. J Clin Oncol 2005;23(6):1103–8.
12. *Di Gaetano N, Xiao Y, Erba E i sur.* Synergism between fludarabine and rituximab revealed in a follicular lymphoma cell line resistant to the cytotoxic activity of either drug alone. Br J Haematol 2001;114:800–9.
13. *Czuczuman MS, Weaver R, Alkuzweny B i sur.* Prolonged clinical and mollecular remission in patients with low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab plus CHOP chemotherapy: 9-year follow-up. J Clin Oncol 2004;22(23):4711–6.
14. *Czuczuman MS, Korzyna A, Mohr A i sur.* Rituximab in combination with fludarabine chemotherapy in low-grade or follicular lymphoma. J Clin Oncol 2005;23(4):694–704.
15. *Colombat P, Salles G, Brousse N i sur*. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) as single first-line therapy for patients with follicular lymphoma with a low tumor burden: clinical and molecular evaluation. Blood 2001;97(1):101–6.
16. *Martinelli G, Laslzlo D, Bertolini F i sur*. Chlorambucil in combination with induction and maintenance rituximab is feasible and active in indolent non-Hodgkin's lymphoma. Br J Haematol 2003;123(2):271–7.
17. *Aurer I, Mitrović Z, Radman I i sur*. Rituksimab u liječenju indolentnih Non-Hodgkin limfoma. Liječ Vjesn (u tisku).
18. *Rimbaldi A, Lazzari M, Manzoni C i sur*. Monitoring of minimal residual disease after CHOP and rituximab in previously untreated patients with follicular lymphoma. Blood 2002;99(3):856–62
19. *Marcus R, Imrie K, Belch A i sur.* CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. Blood 2005;105(4):1417–23.
20. *Forstpointner R, Dreyling M, Repp R i sur.* The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. Blood 2004; 104(10):3064–71.
21. *Hillmen P.* Advancing therapy for chronic lymphocytic leukemia – the role of rituximab. Semin Oncol 2004;(1 Suppl 2):22–6. Review.
22. *Golay J, Lazzari M, Facchinetti V i sur*. CD20 levels determine the in vitro susceptibility to rituximab and complement of B-cell chronic lymphocytic leukemia: further regulation by CD55 and CD59. Blood 2001;98(12):3383–9.
23. *Manshouri T, Do KA, Wang i sur*. Circulating CD20 is detectable in the plasma of patients with chronic lymphocytic leukemia and is of prognostic significance. Blood 2003;101:2507–13.
24. *Byrd JC, Murphy T, Howard RS i sur.* Rituximab using a thrice weekly dosing schedule in B-cell chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma demonstrates clinical activity and acceptable toxicity. J Clin Oncol 2001;19:2153–564.
25. *O'Brien SM, Kantarjian H, Thomas DA i sur.* Rituximab dose-escalation trial in chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2001;19: 2165–70.
26. *Savage DG, Cohen NS, Hesdorffer CS i sur.* Combined fludarabine and rituximab for low grade lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. Leuk Lymphoma 2003;44(3):477–81.
27. *Byrd JC, Peterson BL, Morrison VA i sur.* Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 9712 (CALGB 9712). Blood 2003;101(1):6–14.
28. *Byrd JC, Rai K, Peterson BL i sur.* Addition of rituximab to fludarabine may prolong progression-free survival and overall survival in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: an updated retrospective comparative analysis of CALGB 9712 and CALGB 9011. Blood 2005;105(1):49–53.

29. *Keating MJ, O'Brien S, Albitar M i sur.* Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2005;23(18):4079–88.
30. *Wierda W, O'Brien S, Wen S i sur.* Chemoimmunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2005;23(18):4070–8.
31. *Coiffier B.* Effective immunochemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Semin Oncol 2004;31(1 Suppl 2):7–12. Review.
32. *Vose JM, Link BK, Grossbard M i sur.* Phase II study of rituximab in combination with CHOP chemotherapy in patients with previously untreated, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2001;19 (2):389–97.
33. *Feugier P, Van Hoof A, Sebban C i sur.* Long-Term Results of the R-CHOP Study in the Treatment of Elderly Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol 2005;23(18): 4117–26
34. *Mounier N, Briere J, Gisselbrecht C i sur.* Rituximab plus CHOP (R-CHOP) overcomes bcl-2-associated resistance to chemotherapy in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). Blood 2003;101(11):4279–84.
35. *Habermann TM, Weller E, Morrison VA i sur.* Rituximab-CHOP Versus CHOP with or without Maintenance Rituximab in Patients 60 Years of Age or Older with Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): An Update. Blood 2004.
36. *Pfreundschuh M, Truemper L, Gill D i sur.* First Analysis of the Completed MabThera International (MInT) Trial in Young Patients with Low-Risk Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Addition of Rituximab to a CHOP-Like Regimen Significantly Improves Outcome of All Patients with the Identification of a Very Favorable Subgroup with IPI=O and No Bulky Disease. Blood 2004;11:48a (abstr)
37. *Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M i sur.* Introduction of Combined CHOP-Rituximab Therapy Dramatically Improved Outcome of Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBC) in British Columbia (BC). Blood 2004, NO11, 88a (abstr)
38. *Barista I, Romaguera JE, Cabanillas F.* Mantle-cell lymphoma. Lancet Oncol 2001;2(3):141–8.
39. *Ghielmini M, Schmitz SF, Cogliatti S i sur.* Effect of single-agent rituximab given at the standard schedule or as prolonged treatment in patients with mantle cell lymphoma: a study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). J Clin Oncol 2005;23(4):705–11.
40. *Foran JM, Cunningham D, Coiffier B i sur.* Treatment of mantle-cell lymphoma with Rituximab (chimeric monoclonal anti-CD20 antibody): analysis of factors associated with response. Ann Oncol 2000;11Suppl 1:117–21.
41. *Lenz G, Dreyling M, Hoster E i sur.* Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). J Clin Oncol 2005;23(9):1984–92.
42. *Howard OM, Gribben JG, Neuberg DS i sur.* Rituximab and CHOP induction therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma: molecular complete responses are not predictive of progression-free survival. J Clin Oncol 2002;20(5):1288–94.
43. *Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA i sur.* Rituximab Plus Hypercvad (R-HCVAD) Alternating with Rituximab PlusHigh-Dose Methotrexate-Cytarabine (R-M/A) in Untreated Mantle Cell Lymphoma (MCL): Prolonged Follow-Up Confirms High Rates of Failure-Free Survival (FFS) and Overall Survival (OS). Blood 2004, NO11, 128a (abstr).
44. *Gianni AM, Magni M, Martelli M i sur.* Long-term remission in mantle-cell lymphoma following high-dose sequential chemotherapy and in vivo rituximab-purged stem cell autografting (R-HDS regimen). Blood 2003;102:749–55.
45. *Mangel J, Leitch HA, Connors J i sur.* Intensive chemotherapy and autologous stem-cell transplantation plus rituximab is superior to conventional chemotherapy for newly diagnosed advanced stage mantle-cell lymphoma: A matched pair analysis. Ann Oncol 2004;15:283–90.
46. *Thieblemont C, Antal D, Lacotte-Thierry L i sur.* Rituximab/Chemotherapy Induction Treatment Followed by High-DoseTherapy and Autologous Transplantation in Patients with Mantle Cell Lymphoma. Blood 2004, NO11, 389a (abstr).
47. *Capote FJ, Pascual MJ, Gonzalez-Barca E i sur.* Rituximab and Stem Cell Transplantation Produces Durable Remissions in Mantle Cell Lymphoma. Blood 2004, NO11, 390a (abstr).
48. *Hainsworth JD, Litchy S, Shaffer DW i sur.* Maximizing therapeutic benefit of rituximab: maintenance therapy versus re-treatment at progression in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma – a randomized phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. J Clin Oncol 2005;23(6):1088–95.
49. *Ghielmini M, Schmitz SF, Cogliatti SB i sur.* Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. Blood 2004;103(12):4416–23.
50. *Zinzani PL, Pulsoni A, Perrotti A i sur.* Fludarabine plus mitoxantrone with and without rituximab versus CHOP with and without rituximab as front-line treatment for patients with follicular lymphoma. J Clin Oncol. 2004;22(13):2654–61.
51. *Morschhauser F, Recher C, Milpied N i sur.* Rituximab given after high dose therapy and autologous stem cell transplantation induces durable clearance of minimal residual disease in about half of the patients with follicular non Hodgkins lymphoma: 36 Months Results of a Multicenter Open Label Phase II Trial (M39012 Trial). Blood 2004, NO11, 214a (abstr).
52. *Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD i sur.* Rituximab and ICE as second-line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. Blood 2004;103(10):3684–8.
53. *Josting A, Sieniawski M, Glossmann JP i sur.* High-dose sequential chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of a multicenter phase II study. Ann Oncol 2005; [Epub ahead of print].
54. *Emmanouilides C, Lill M, Telatar M i sur.* Mitoxantrone/ifosfamide/etoposide salvage regimen with rituximab for *in vivo* purging in patients with relapsed lymphoma. Clin Lymphoma. 2002;3(2):111–6.
55. *Joyce RM, Regan M, Ottaway JA i sur.* Phase I-II study of rituximab, ifosfamide, mitoxantrone and etoposide (R-IME) for B cell non-Hodgkin's lymphoma prior to and after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation (HDC-ASCT). Ann Oncol 2003;14 Suppl 1:i21–7.
56. *Jacobsen E, Freedman A.* B-cell purging in autologous stem-cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma. Lancet Oncol 2004;5(12): 711–7.
57. *Galimberti S, Guerrini F, Morabito F i sur.* Quantitative molecular evaluation in autotransplant programs for follicular lymphoma: efficacy of in vivo purging by rituximab. Bone Marrow Transplant 2003;32(1): 57–63.
58. *Gianni AM, Magni M, Martelli M i sur.* Long-term remission in mantle cell lymphoma following high-dose sequential chemotherapy and in vivo rituximab-purged stem cell autografting (R-HDS regimen). Blood 2003;102(2):749–55.
59. *Khouri IF, Saliba RM, Hosing C i sur.* Concurrent administration of high-dose rituximab before and after autologous stem-cell transplantation for relapsed aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphomas. J Clin Oncol 2005;23(10):2240–7.
60. *Hoerr AL, Gao F, Hidalgo J i sur.* Effects of pretransplantation treatment with rituximab on outcomes of autologous stem-cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2004;22(22):4561–6.
61. *Benekli M, Hahn T, Shafi F i sur.* Effect of rituximab on peripheral blood stem cell mobilization and engraftment kinetics in non-Hodgkin's lymphoma patients. Bone Marrow Transplant 2003;32(2): 139–43.
62. *Horwitz SM, Negrin RS, Blume KG i sur.* Rituximab as adjuvant to high-dose therapy and autologous hematopoietic cell transplantation for aggressive non-Hodgkin lymphoma. Blood 2004;103(3):777–83.
63. *Khouri IF, Lee MS, Saliba RM i sur.* Nonablative allogeneic stem-cell transplantation for advanced/recurrent mantle-cell lymphoma. J Clin Oncol 2003;21(23):4407–12.
64. *Khouri IF, Lee MS, Saliba RM i sur*. Nonablative allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: impact of rituximab on immunomodulation and survival. Exp Hematol 2004;32(1):28–35.
65. *Bornhaeuser M, Schwerdtfeger R, Kroschinsky F i sur.* Pretreatment with Rituximab Reduces the Incidence of Chronic Graft-Versus-Host Disease after Allogeneic Stem Cell Transplantation in Patients with B Cell Lymphoma. Blood 2004, NO11, 348a (abstr)
66. *Sweetenham J, Hieke K, Kerrigan M i sur.* Cost-minimization analysis of CHOP, fludarabine and rituximab for the treatment of relapsed indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma in the UK. Br J Haematol 1999; 106(1):47–54.
67. *Malliti M, Junot H, Fievet MH i sur.* Treatment of malignant non-Hodgkin's lymphoma. Economic impact of rituximab (Mabthera) versus conventional chemotherapy. Ann Med Interne (Paris) 2003;154(3): 139–47.
68. *National Institute for Clinical excellence (NICE).* Final appraisal determination 2003. [Http://www.nice.org.uk/Docref.aspx?o=81224].
69. *Knight C, Hind D, Brewer N i sur.* Rituximab (MabThera) for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2004 Sep;8(37):iii, ix-xi, 1–82.
70. *Groot MT, Lugtenburg PJ, Hornberger J i sur.* Cost-effectiveness of rituximab (MabThera) in diffuse large B-cell lymphoma in The Netherlands. Eur J Haematol 2005;74(3):194–202.
71. *Kuruvilla J, Cavalcanti R, Keating A i sur.* Addition of Rituximab to CHOP Is an Attractive Strategy as Primary Therapy for Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL) in Patients Age <60 Years: An Economic Analysis. Blood 2004, NO11, 854a (abstr).

Pregledi
Reviews

OSOBITOSTI SKUPLJANJA AUTOLOGNIH KRVOTVORNIH MATIČNIH STANICA IZ PERIFERNE KRVI U PEDIJATRIJSKIH BOLESNIKA

AUTOLOGOUS PERIPHERAL BLOOD STEM CELL COLLECTION IN PEDIATRIC PATIENTS

INES BOJANIĆ, BRANKA GOLUBIĆ ĆEPULIĆ, DAMIR NEMET, LJUBICA RAJIĆ, DRAGO BATINIĆ, BORIS LABAR*

Deskriptori: Transplantacija krvotvornih matičnih stanica iz periferne krvi – metode; Leukafereza – metode, neželjene reakcije; Mobilizacija hematopoetskih matičnih stanica – metode; Transplantacija, autologna; Djeca

Sažetak. Krvotvorne matične stanice (KMS) skupljene iz periferne krvi postupkom leukafereze sve se više rabe umjesto koštane srži za potrebe autologne transplantacije i u odraslih bolesnika i u djece. U ovom radu analizirane su 73 leukafereze učinjene u 25-ero djece s hematološkim malignim bolestima i solidnim tumorima. Djeca su bila u dobi od 3 do 18 godina (medijan 15 godina) s tjelesnom težinom od 16 do 67 kg (medijan 48 kg). KMS su skupljene iz periferne krvi staničnim separatorom s kontinuiranim protokom COBE Spectra. Bolesnicima su učinjene od 1 do 6 leukafereza (medijan 2). Medijan ukupnog broja skupljenih stanica s jezgrom bio je $11,86\times10^8$/kg (raspon 1,94–21,21), mononuklearnih stanica $6,01\times10^8$/kg TT (raspon 0,97–12,73) i CD34+ stanica $3,5\times10^6$/kg TT$\times10^4$/kg TT (raspon 0,19–28,01). Nepoželjne reakcije javile su se tijekom 6 (8,22%) leukafereza. Najčešći su bili simptomi hipokalcemije zbog infuzije citrata. Te reakcije bile su blage, a samo jedan postupak skupljanja morao je biti prekinut zbog problema s venskim protokom. Rezultati ovog istraživanja, s obzirom na učinkovitost skupljanja i malen broj nuspojava, pokazuju da je leukafereza siguran postupak koji može uspješno nadomjestiti skupljanje KMS vađenjem koštane srži.

Descriptors: Peripheral blood stem cell transplantation – methods; Leukapheresis – methods, adverse effects; Hematopoietic stem cell mobilization – methods; Transplantation, autologous; Child

Summary. Autologous peripheral blood stem cells are increasingly used for transplantation instead of bone marrow, even in small children and adolescents. We analyzed 73 autologous leukaphereses performed in 25 children (36% males, 64% females). The median age was 15 years (range 3–18) and the median body weight 48 kg (range 16 –67). The apheresis procedures were carried out with cell separator COBE Spectra. Each patient underwent a median of 2 collections (range 1–6). The median total nucleated cell yield was 11.86×108/kg (range 1.94–21.21), mononuclear cell yield was 6.01×10^8/kg (range 0.97–12.73) and CD34+ cell yield was 3.5×10^6/kg (range 0.19–28.01). During 6 (8.22%) procedures the patients had experienced apheresis-related side effects. The citrate-induced reactions were most commonly observed. The reactions were mild and cessation of collection was required only in one case, because of catheter related complication. Our results show that leukapheresis in pediatric patients is a safe procedure, well tolerated and with a very low risk of serious adverse events.

Liječ Vjesn 2006;128:43–48

U posljednjih je deset godina skupljanje krvotvornih matičnih stanica (KMS) iz periferne krvi postupkom leukafereze gotovo potpuno zamijenilo koštanu srž kao izvor KMS-a za potrebe autologne transplantacije u odraslih bolesnika s malignim hematološkim bolestima i solidnim tumorima. Postupkom leukafereze stanice se periferne krvi u staničnome separatoru raslojavaju diferencijalnim centrifugiranjem s obzirom na specifičnu gustoću, što omogućuje izdvajanje i skupljanje mononuklearnih stanica, dok se ostale krvne stanice vraćaju bolesniku.

Iako se i u djece rabe isti stanični separatori, primjena tog postupka u toj dobnoj skupini znatno je složenija. Glavni ograničavajući čimbenici jesu teškoće u pronalaženju prikladnoga venskog pristupa, relativno velik volumen krvi u izvantjelesnom optoku, metaboličke promjene uzrokovane različitom kombinacijom antikoagulantnih otopina i suradnja djeteta tijekom postupka koji traje više sati.[1] Za uspješno skupljanje KMS-a nužno je osigurati dobar protok krvi kroz stanični separator. Budući da su u djece krvne žile manjeg promjera, ovisno o veličini djeteta moraju se rabiti i različite vrste katetera. Ovisno o vrsti staničnog separatora, u izvantjelesnom optoku se tijekom leukafereze nalazi od 180 do 370 ml krvi bolesnika. To je količina koja u manje djece može izazvati hemoragički šok. Krv se prolaskom kroz separator hladi, pa tijekom leukafereze može doći do sniža-vanja tjelesne temperature djeteta. Hipotermija, uz metaboličke promjene koje prate primjenu antikoagulantnih oto-

* **Zavod za kliničku transfuziologiju, Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, KBC Zagreb** (mr. sc. Ines Bojanić, dr. med; mr. sc. Branka Golubić Ćepulić, dr. med.); **Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Damir Nemet, dr. med.; prof. dr. sc. Boris Labar, dr. med.); **Zavod za hematologiju i onkologiju, Klinika za pedijatriju Šalata, KBC Zagreb** (doc. dr. sc. Ljubica Rajić, dr. med.); **Zavod za imunologiju, Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Drago Batinić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. I. Bojanić, Zavod za kliničku transfuziologiju, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb; e-mail: ibojanic@kbc-zagreb.hr

Primljeno 29. lipnja 2005., prihvaćeno 25. listopada 2005.

pina, povećava rizik od pojave nepoželjnih reakcija. Važan je problem i emocionalni stres kojemu su tijekom dugotrajnog postupka leukafereze izložena i djeca i njihovi roditelji. Zbog svega navedenoga u djece se može očekivati veći broj nepoželjnih reakcija nego u odraslih. Stoga sigurnost djeteta tijekom leukafereze zahtijeva individualno prilagođavanje tehnike skupljanja svakom djetetu.

Cilj ovog rada je prikazati naša iskustva u skupljanju autolognih KMS-a u djece s hematološkim malignim bolestima i solidnim tumorima, posebice u odnosu na sigurnost postupka leukafereze.

Bolesnici i metode

U razdoblju od siječnja 2000. do prosinca 2004. godine u Zavodu za kliničku transfuziologiju KBC-a Zagreb učinjene su 73 leukafereze u cilju skupljanja autolognih KMS-a iz periferne krvi u sveukupno 25-ero djece s hematološkim malignim bolestima i solidnim tumorima. Djeca su bila u dobi od 3 do 18 godina (medijan 15 godina) s tjelesnom težinom od 16 do 67 kg (medijan 48 kg). Obilježja bolesnika navedena su na tablici 1.

Mobilizacija KMS: U 20 (80%) bolesnika mobilizacija KMS-a u perifernu krv potaknuta je primjenom različitih kombinacija citostatika uz granulocitni čimbenik stimulacije rasta (engl. granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF) (Neupogen, Roche, Švicarska) u dozi od 5 do 10 μg/kg tjelesne težine (TT) (tablica 2). Vrsta kemoterapije kojom su mobilizirane KMS ovisila je o vrsti bolesti. U jednog je djeteta zbog nedovoljnog broja prikupljenih CD34+ stanica nakon 4 tjedna ponovljena mobilizacija KMS-a samo s G-CSF-om u dozi od 10 μg/kg TT. U 5 (20%) bolesnika mobilizacija KMS-a potaknuta je samo G-CSF-om, koji je primijenjen supkutano tijekom 5 dana u dozi od 10 μg/kg TT. Skupljanje KMS-a započeto je kada je broj CD34+ krvotvornih matičnih stanica u krvi bolesnika bio veći od 10×10^6/L. Bolesnici su primali G-CSF do završetka skupljanja KMS-a. Cilj je bio skupiti najmanje 2×10^6 CD34+ stanica /kg TT, a optimalno 5×10^6 CD34+ stanica/kg TT.

Tablica 1. *Obilježja bolesnika*
Table 1. *Patient characteristics*

Broj bolesnika / Number of patients (N)	25
Spol / Sex	
muški / male	9 (36%)
ženski / female	16 (64%)
Dob (god.) / Age (yrs) *(median / range)*	15 (3–18)
Težina / Weight (kg) *(median / range)*	48 (16–67)
Ukupan volumen krvi / Total blood volume (ml) *(median / range)*	3423 (1135–4831)
Dijagnoza / Diagnosis	
Hodgkinova bolest / Hodgkin's disease	7
Neuroblastom / Neuroblastoma	7
Akutna leukemija / Acute leukaemia	6
Ewingov sarkom / Ewing's sarcoma	2
Ne-Hodgkinov limfom / Non-Hodgkin's lymphoma	1
Ganglioneuroblastom / Ganglioneuroblastoma	1
Meduloblastom / Medulloblastoma	1
Prijašnje liječenje / Prior therapy	
Ciklusi kemoterapije / Cycles of prior chemotherapy *(median / range)*	6 (1–16)
Prethodna radioterapija / Previous radiotherapy (N, %)	7 (28%)

Tablica 2. *Mobilizacija KMS-a i postupci leukafereze*
Table 2. *HSC mobilization and leukapheresis procedures*

Vrsta mobilizacije / Mobilization methods	
Kemoterapija + G-CSF / Chemotherapy + G-CSF (N, %)	20 (80%)
Samo G-CSF / G-CSF alone (N, %)	5 (20%)
Venski pristup / Venous access	
dvoluminalni centralni venski kateter / dual lumen central venous catheter	
v. supklavija / subclavian vein (N, %)	10
v. jugularis / jugular vein (N, %)	2
v. femoralis / femoral vein (N, %)	13
Ukupan broj leukafereza / Total number of leukapheresis procedure	73
medijan (raspon) / median (range)	2 (1–6)

Broj postupaka leukafereze na ciklus mobilizacije / Number of leukapheresis procedures per mobilization cycle

Ukupan broj leukafereza / Total number of leukapheresis	Broj bolesnika / Number of patients
1	5
2	8
3	7
4	2
5	2
6	1

G-CSF: granulocitni čimbenik stimulacije rasta / granulocyte colony stimulating factor

Skupljanje KMS: Bolesnicima je zbog leukafereze postavljen dvoluminalni centralni venski kateter: 13 u femoralnu venu, 10 u venu supklaviju i 2 u jugularnu venu. Za veću djecu upotrijebljen je dvoluminalni kateter veličine 12 Fr, 20 cm (Dualise-Cath, Vygon, Francuska), a za djecu tjelesne težine manje od 25 kg dvoluminalni kateter veličine 8 Fr, 12 cm (Hemo-Chat Double Lumen, Medcomp, SAD). Budući da se zbog veličine krvnih žila u jednog djeteta nije mogao uvesti dvoluminalni kateter, postavljena su u periferne vene dva jednoluminalna katetera veličine 4 Fr, 10 cm (Leader Cath, Vygon, Francuska). Za skupljanje KMS-a rabio se stanični separator (COBE Spectra: Version 6,0, Gambro BCT, Lakewood, SAD) s programom za skupljanje mononuklearnih stanica periferne krvi (MNC procedure) čiji ekstrakorporalni volumen iznosi 284 mL. U svakom skupljanju učinjene su leukafereze velikog volumena krvi (LVL), što znači da su procesirana 3 ili više volumena ukupne krvi bolesnika. Za sprječavanje zgrušavanja krvi tijekom leukafereze upotrijebljen je antikoagulans ACD-A (acidi citrici, dekstroza, formula A) u kombinaciji s heparinom (6 i.j. heparina/mL ACD-A).

U svim leukaferezama upotrebljavan je grijač za krv SpectraTHERM (Gambro BCT, Lakewood, SAD) koji je bio spojen na liniju kojom se krv vraća bolesniku. Tijekom postupka bolesnici su preventivno primali kontinuiranu infuziju kalcija (kalcij glukonat 1 g/10 kg TT) u fiziološkoj otopini radi sprječavanja eventualnih nepoželjnih učinaka infuzije citrata. U cilju sprječavanja hemodilucije na početku leukafereze, za 6 bolesnika čija je tjelesna težina bila manja od 25 kg, stanični separator je prije početka skupljanja ispunjen ozračenim koncentratom eritrocita sa smanjenim brojem leukocita. U ovih 6 bolesnika su također tijekom leukafereze trajno praćeni krvni tlak, puls i EKG. Tijekom svih postupaka leukafereze omogućeno je da uz djecu budu prisutni roditelji.

Određivanje brojnosti KMS-a: Broj KMS-a u perifernoj krvi i produktu leukafereze određen je mjerenjem udjela CD34+ stanica s pomoću protočne citometrije prema pro-

Tablica 3. *Pokazatelji postupka leukafereze*
Table 3. *Leukapheresis procedure parameters*

	median (range)
Trajanje postupka / Procedure time (min)	240 (120 – 270)
Procesiran ukupni volumen krvi / Processed total blood volume (x)	4,5 (3,1–5,1)
Procesiran volumen krvi / Processed blood volume (mL)	11 754 (2700–22 500)
Ulazni protok krvi / Inlet blood flow rate(mL/min)	54,5 (16,0–95,4)
Volumen ACD-A / AC volume (mL)	696 (133–984)
Volumen produkta leukafereze / Product volume (mL)	224 (158–305)

Tablica 4. *Analiza produkata leukafereze*
Table 4. *Analysis of leukapheresis product*

	medijan (raspon) / median (range)	x±SD
Broj stanica s jezgrom × 10^8/kg TT / Total nucleated cells × 10^8/kg BW	3,88 (1,2–9,8)	4,30±2,03
Mononuklearne stanice × 10^8/kg TT / Mononuclear cells × 10^8/kg BW	2,24 (0,48–6,78)	2,53±1,54
Htc % / Htc %	2 (0–5)	1,63±1,25
CD34+ stanice × 10^6/kg TT / CD34+ cells × 10^6/kg BW	0,86 (0,1–22,2)	2,04±3,74
CFU-GM × 10^4/kg TT / CFU-GM × 10^4/kg BW	21 (1,4–104,8)	27,04±21,92
Učinkovitost skupljanja MNC % / MNC collection efficiency%	56,11 (12,34–158,09)	60,46±30,58

CFU-GM: colony forming units-granulocyte macrophage

tokolu ISHAGE.[2] U tu svrhu rabljena su monoklonska protutijela anti-CD45-FITC (klon 2D1) i anti-CD34-PE (klon 8G12) (BD Biosciences, Heidelberg, Njemačka) i protočni citometri FACScan i FACSCalibur (BD Biosciences). Broj stanica koje *in vitro* stvaraju kolonije granulocita i makrofaga (CFU-GM, prema engl. colony-forming unit-granulocyte/macrophage), a koje predstavljaju usmjerene krvotvorne prastanice navedenih loza, određen je opisanom metodom kratkotrajnog uzgoja stanica produkta leukafereze u polučvrstom mediju rabeći komercijalni pripravak MethoCult H4433 (StemCell Technologies, Vancouver, BC, Canada).[3]

Statističke metode: Rezultati istraživanja izraženi su kao aritmetičke sredine (x) ± standardna devijacija (SD), odnosno medijani s rasponom. Značajnost razlike u broju stanica u perifernoj krvi prije i nakon postupka leukafereze analizirana je neparametrijskim Kruskal-Wallisovim testom. Razlika je smatrana statistički značajnom na razini značajnosti od 0,05 ($p<0,05$).

Rezultati

Bolesnicima su učinjene od 1 do 6 leukafereza (medijan 2). Ulazni protok krvi bio je od 16,0 do 95,4 mL/min (medijan 54,5), a procesirano je od 3,1 do 5,1 put ukupan volumen krvi bolesnika (medijan 4,5), odnosno 2 700 do 22 500 ml (medijan 11 754) krvi. Leukafereze su trajale od 120 do 270 min (medijan 240), a volumen prikupljenog produkta bio je 158 do 305 mL (medijan 224) (tablica 3).

Obilježja produkata leukafereza prikazana su na tablici 4. Učinkovitost skupljanja mononuklearnih stanica bila je 56,11% (raspon 12,34–158,09%). Medijan ukupnog broja

Tablica 5. *Osobine bolesnika i broj skupljenih stanica*
Table 5. *Characteristics of patients at PBSC collection and number of collected cells*

Red. broj Case No.	Dob (god.) Age (yrs)	TT (kg) BW (kg)	Dijagnoza Diagnosis	Broj leukafereza No. of leukapheresis	Ukupan broj skupljenih stanica Total number of collected cells			
					TNC ×10^8/kg	MNC × 10^8/kg	CD34 × 10^6/kg	CFU-GM × 10^4/kg
1.	17	47	NHL	2	6,25	2,88	3,62	35,1
2.	16	64	Mb. Hodgkin	3	4,60	2,29	2,12	18,66
3.	18	52	Mb. Hodgkin	4	13,52	12,35	2,02	118,46
4.	11	27	Neuroblastoma	1	1,94	0,97	0,19	6,4
5.	17	54	ALL	2	4,89	2,45	4,10	97,8
6.	15	60	Mb. Hodgkin	3	21,21	10,10	4,10	80,6
7.	12	67	Mb. Hodgkin	2	8,78	3,94	1,00	53,25
8.	18	57	ALL	1	9,84	4,72	13,09	84,6
9.	8	24	Neuroblastoma	3	15,23	8,62	2,37	130,17
10.	18	51	Mb. Hodgkin	1	12,53	10,04	12,82	117,36
11.	5	18	Neuroblastoma	3	13,87	7,58	3,63	53,2
12.	16	45	ALL	1	10,76	3,75	28,01	110,5
13.	17	48	ALL	2	5,45	1,67	3,50	34,32
14.	4	17	Neuroblastoma	2	3,08	2,13	0,40	3,60
15.	15	47	Neuroblastoma	5	17,09	10,34	2,19	65,29
16.	3	16	Neuroblastoma	5	19,46	10,53	2,53	121,4
17.	13	51	Mb. Hodgkin	6	16,42	6,01	2,19	66,31
18.	15	38	Mb. Hodgkin	3	19,39	11,18	6,55	127,3
19.	14	64	Ewing's sarcoma	3	13,33	7,70	5,51	55,3
20.	8	24	Ganglioneuroblastoma	2	16,96	12,73	5,58	180,7
21.	16	60	ALL	2	14,95	12,19	1,04	33,3
22.	4	16	Neuroblastoma	2	11,86	9,33	10,61	104,9
23.	16	65	ALL	1	10,37	4,70	18,55	133,7
24.	3	18	Ewing's sarcoma	3	16,69	10,09	7,18	170,77
25.	4	20	Medulloblastoma	4	20,14	12,05	2,29	47,38

Tablica 6. *Incidencija nepoželjnih reakcija*
Table 6. *Incidence of adverse events*

	N	%
Broj leukafereza praćenih nuspojavama Number of leukapheresis with adverse events	6/73	8,22
Simptomi hipokalcemije uzrokovani citratom (perioralne i/ili periferne parestezije) Citrate-related symptoms of hypocalcemia (perioral and/or peripheral paresthesias)	4/6	66,7
Problemi s centralnim venskim kateterom (krvarenje, smetnje protoka) Problems with central venous catheter (hemorrhage, access occlusion)	2/6	33,3

Tablica 7. *Broj stanica u perifernoj krvi prije i nakon leukafereze*
Table 7. *Preapheresis and postapheresis peripheral blood cell count*

	Prije leukafereze* Preapheresis*	Poslije leukafereze* Postapheresis*	p
Leukociti × 10^9/L Leukocytes × 10^9/L	14,85 (1,9–43,8) 19,41±13,66	9,45 (1,1–32,2) 12,34±9,17	0,0001
Mononuklearne stanice × 10^9/L Mononuclear cells × 10^9/L	2,25 (0,46–7,75) 2,56±1,65	1,05 (0,34–3,81) 1,25±0,75	0,0001
Hgb (g/L)	100 (71–148) 102,49±15,87	89 (68–126) 92±14,99	0,0001
Htc (%)	28,5 (20–43) 29,73±5,09	25,5 (19–37) 26,75±4,63	0,0001
Trombociti × 10^9/L Platelets × 10^9/L	71,5 (37–275) 101,00±66,10	43.50 (18–153) 53,56±34,44	0,0001
CD34+ stanice × 10^6/L CD34+cell × 10^6/L	14,97 (1,6–263,5) 33,77±57,40	–	–

medijan (raspon), x±SD / median (range), x±SD

skupljenih stanica s jezgrom (engl. total nucleated cell, TNC) bio je 11,86×10^8/kg (raspon 1,94–21,21), mononuklearnih stanica (MNC) 6,01×10^8/kg TT (raspon 0,97–12,73), CD34+ stanica 3,5×10^6/kg TT×10^4/kg TT (raspon 0,19–28,01), a stanica koje stvaraju granulocitno-makrofagne kolonije (CFU-GM) 66,31×10^4/kg TT (raspon 3,6–180,7) (tablica 5). Jednim postupkom leukafereze skupljeno je ≥2×10^6 CD34+ stanica/kg TT u 9 (36%) djece. U 4-ero (16%) djece leukaferezama se nije uspio skupiti dovoljan broj stanica za transplantaciju pa su u njih KMS prikupljene vađenjem koštane srži.

Nepoželjne reakcije javile su se tijekom 6 (8,22%) leukafereza (tablica 6). Najčešći su bili simptomi hipokalcemije zbog infuzije citrata. Te reakcije bile su blage, a očitovale su se trncima na licu i okrajinama. U dvoje djece javili su se problemi s venskim protokom. U jednog je djeteta došlo do jakog krvarenja na mjestu postavljanja katetera, zbog čega je postupak skupljanja prekinut. U drugog djeteta leukafereza je započeta na trajni centralni Hickmanov kateter, međutim zbog slabog protoka nije bilo moguće skupiti stanice. Stoga je postavljen jugularni kateter, nakon čega je uspješno skupljen dovoljan broj stanica. Tijekom postupka je blaga sedacija (fenobarbiton 6 mg/kg TT im.) bila potrebna samo za najmanju djecu, a i kod njih samo pri prvom postupku leukafereze, dok su daljnji postupci protekli uredno bez premedikacije. Kod djece kod koje je tijekom leukafereze kontinuirano praćen krvni tlak, puls i EKG nisu opažena odstupanja od normale.

Na tablici 7. prikazane su vrijednosti stanica u krvi prije i nakon postupka leukafereze. Nakon leukafereze je kod svih bolesnika opažen značajan pad hemoglobina, hematokrita, leukocita i trombocita (p<0,0001). Medijan pada broja trombocita nakon leukafereze u odnosu na broj prije leukafereze bio je 43% (raspon 7,0–63,7%). Samo nakon 3 leukafereze broj je trombocita bio manji od 30×10^9/L, što je zahtijevalo transfuziju trombocita prije sljedeće leukafereze. Budući da su djeca tijekom leukafereze profilaktički primala infuziju kalcija, nakon leukafereze su vrijednosti kalcija bile u granicama normale.

Rasprava

Iako su prvi radovi o leukaferezama u pedijatrijskih bolesnika objavljeni još krajem osamdesetih godina 20. stoljeća, malen broj govori o djeci manje tjelesne težine.[4–9] Ta su istraživanja heterogena s obzirom na dijagnozu, prethodno liječnje, protokol mobilizacije KMS-a i vrstu staničnog separatora. Zbog tih je razloga teško kritički usporediti rezultate različitih studija i stoga svaki centar koji se bavi aferezama treba pratiti vlastite rezultate skupljanja i po potrebi prilagoditi postupak.

Mobilizacija KMS-a

U perifernoj krvi nalazi se malen broj KMS-a pa je stoga vrlo teško skupiti dovoljan broj stanica za transplantaciju. Stoga se KMS prije skupljanja moraju potaknuti, tj. mobilizirati na izlazak iz koštane srži u perifernu krv. U djece, kao i u odraslih, do povećanja broja KMS-a u perifernoj krvi dolazi u fazi ranog oporavka nakon kemoterapije ili se u tu svrhu rabe krvotvorni čimbenici rasta.[10] U našoj skupini bolesnika najčešće je rađena mobilizacija kemoterapijom i čimbenicima rasta (80%), dok je u svega 5-ero djece mobilizacija potaknuta samo krvotvornim čimbenikom rasta. Zbog nedovoljne mobilizacije KMS kemoterapijom, u jednom je slučaju mobilizacija bila ponovljena samo s čimbenikom rasta. Postupak mobilizacije mogu pratiti nepoželjne reakcije koje mogu utjecati na tijek leukafereze. Budući da kemoterapija uzrokuje aplaziju koštane srži, bolesnici su neposredno prije skupljanja u pravilu citopenični. Osobito je važan broj trombocita, koji u djece prije stavljanja katetera mora biti veći od 50×10^9/L. Stoga su često potrebne transfuzije trombocita, kao što je bio i slučaj u 5-ero djece koja su prije početka leukafereze i postavljanja katetera primila transfuziju trombocita. U djece se nakon kemoterapije javljaju i poremećaji koncentracije elektrolita, koji moraju biti korigirani prije leukafereze, jer sam postupak leukafereze može pogoršati postojeći poremećaj. Mobilizacija KMS-a primjenom samo krvotvornog čimbenika rasta također je praćena nuspojavama kao što su bol u kostima i mišićima, glavobolja i blagi porast temperature.[11–14] Iako se u svih naših bolesnika 4. i 5. dana primjene čimbenika javila blaga bol u kostima i mišićima, primjena analgetika nije bila potrebna. U sve djece nijedan način mobilizacije KMS-a nije bio praćen teškim nuspojavama, što odgovara i rezultatima u literaturi.[11–14]

Venski pristup

Tijekom afereze djeca, kao i većina odraslih bolesnika, trebaju centralni venski put radi održavanja zadovoljavajućeg protoka krvi kroz stanični separator. Zato je najčešće potrebno postaviti dvoluminalni kateter u neku od velikih krvnih žila.[1,15] Kateteri za aferezu trebaju biti dovoljno tvrdi i čvrsti kako negativni tlak koji stvara stanični separator tijekom uzimanja krvi ne bi slijepio njihove stijenke. Ulazni i izlazni otvori katetera moraju biti na suprotnim stranama radi smanjenja recirkuliranja krvi između njih. U naših boles-

nika kateter je najčešće bio postavljan u femoralnu venu, a u veće djece u venu supklaviju. U dvoje djece (8%) javile su se teškoće s venskim pristupom. U jednog je djeteta leukafereza pokušana s pomoću standardnog Hickmanova katetera koji je bio uveden na početku liječenja bolesti. Međutim, iako je kateter bio dobro prohodan neposredno prije leukafereze, za skupljanja se pokazao nedostatnim. Protok je od samog početka skupljanja bio loš i povremeno se potpuno gubio zbog negativnog tlaka ulazne pumpe. Stoga je morao biti uveden dvoluminalni kateter za aferezu u jugularnu venu. U drugog su se djeteta tijekom leukafereze javili bol i opsežno krvarenje, a potom i hematom na mjestu uvođenja katetera u femoralnu venu, zbog čega je daljnji postupak skupljanja prekinut. I u drugim se istraživanjima navodi da su u djece česte nuspojave tijekom uvođenja centralnoga venskog katetera.[9,16]

Volumen ekstrakorporalne cirkulacije

Jedan od glavnih ograničavajućih čimbenika za leukaferezu u djece je njihov malen ukupni volumen krvi.[1,15,17] Smanjenje volumena krvi zbog pomaka krvi u ekstrakorporalnu cirkulaciju staničnog separatora može uzrokovati različite vazovagalne reakcije kao što su hipotenzija, tahikardija, bljedoća i znojenje, pa čak i hipovolemički šok. Ove reakcije su češće kod separatora s diskontinuiranim protokom krvi.[9] Stoga većina centara, kao i naš, rabi separatore s kontinuiranim protokom krvi kod kojih se tijekom leukafereze ne događaju velike promjene volumena krvi bolesnika.

Volumen krvi koji se nalazi izvan cirkulacije tijekom leukafereze ovisi o vrsti staničnog separatora. Budući da ekstrakorporalni volumen može biti veći od 40% volumena krvi djeteta, nužno je fiziološku otopinu iskorištenu za punjenje separatora zamijeniti eritrocitnim koncentratom. Ovaj se postupak preporučuje za djecu tjelesne težine manje od 25 kg.[17,18] Neki ga autori preporučuju uvijek kada je ekstrakorporalni volumen veći od 15%, odnosno ako je veći od 25%, a dijete je anemično uz vrijednost hemoglobina manju od 120 g/L.[1,17,19] Za svu djecu tjelesne težine manje od 25 kg fiziološku otopinu u separatoru zamijenili smo koncentratom eritrocita razrijeđenim 5%-tnim albuminom do vrijednosti hematokrita koji je za 10–15% veći od vrijednosti hematokrita bolesnika kako bi se izbjeglo razrjeđenje krvi bolesnika fiziološkom otopinom tijekom samog postupka. U te su djece trajno praćeni vitalni znakovi, no nisu opažene promjene u krvnom tlaku, pulsu ni EKG-u. U literaturi se navodi da se vazovagalne reakcije javljaju u čak 22% male djece, međutim u ovom istraživanju one se nisu javile ni u jednog djeteta.[16]

Vrsta antikoagulansa

Budući da je krv tijekom leukafereze izložena neendotelnim površinama, što dovodi do aktivacije sustava zgrušavanja krvi, tijekom afereze nužna je primjena antikoagulantne otopine. Najčešće se rabi otopina ACD-A. Budući da citrat veže kalcij, a uz to djeca imaju i manji kapacitet metabolizma citrata u jetri, relativno često se mogu javiti simptomi hipokalcemije. Blaži klinički simptomi hipokalcemije u djece su nespecifični, pa se često prepoznaju tek kada dođe do pogoršanja. Stoga primjena citrata kao antikoagulansa u djece zahtijeva pažljiv nadzor tijekom leukafereze kako bi se već nespecifični simptomi, kao što su bol u trbuhu i znojenje ili pak teži, kao što su poremećaj srčanog ritma ili hipotenzija, na vrijeme prepoznali.[1,15,19] Stoga se u našem centru, kao i većini drugih centara, profilaktički primjenjuje kontinuirana infuzija kalcija tijekom postupka. Kalcij je primjenjivan u infuziji 250 mL fiziološke otopine. Na taj je način istodobno nadoknađivan volumen krvi izgubljen prikupljanjem produkta leukafereze. U naših bolesnika, blagi simptomi hipokalcemije javili su se samo tijekom 4 (5,47%) leukafereze, i to samo u starije djece. Učestalost simptoma hipokalcemije bila je manja nego što je opažena u našem prethodnom istraživanju u kojem su se simptomi hipokalcemije javili u 13% odraslih bolesnika, većinom žena manje tjelesne težine.[20] Razlika u učestalosti simptoma hipokalcemije može biti posljedicom primjene grijača za krv, koji je upotrijebljen u sve djece, a što nije bio slučaj u odraslih bolesnika. Klinička i laboratorijska istraživanja su pokazala da hipotermija uzrokuje više metaboličkih poremećaja, a između ostalog i smanjenu razgradnju citrata te da zato hipotermija pridonosi štetnom učinku hipokalcemije.[21] Stoga je moguće je da se grijanjem krvi i smanjenjem rizika od hipotermije, koja se javlja tijekom leukafereze u bolesnika manje tjelesne težine, smanjuje i rizik od pojave simptoma hipokalcemije.[22]

Budući da je u našoj skupini bolesnika rađena leukafereza velikog volumena krvi, kao antikoagulans je uz ACD-A upotrijebljen i heparin. U literaturi se uz primjenu heparina navodi i veća učestalost krvarenja nakon uklanjanja katetera, što nije opaženo ni u jednog našeg bolesnika.[23,24] U djeteta kod kojega je leukafereza prekinuta zbog jakog krvarenja na mjestu ulaza femoralnog katetera, smatramo da to nije bila posljedica primjene heparina, već mehaničkog oštećenja stijenke krvne žile prilikom uvođenja katetera.

Promjene broja stanica u perifernoj krvi

Dobro je poznato da nakon leukafereze u perifernoj krvi bolesnika dolazi do pada broja eritrocita i trombocita.[6–9] Trombocitopenija je najčešća nuspojava leukafereze u djece, a budući da pad broja trombocita ovisi o volumenu procesirane krvi, leukafereze velikog volumena krvi praćene su većim gubitkom trombocita nego leukafereze u kojima se procesira manji volumen krvi.[9] U literaturi se navodi da je medijan gubitka trombocita nakon leukafereze između 36% i 52%, što odgovara i našim rezultatima s medijanom od 43,8%.[16] Smanjenje broja trombocita također je povezano i s brojem trombocita u perifernoj krvi prije leukafereze. Kada je broj trombocita nizak, manji je i postotak gubitka trombocita nego u slučajevima kad je njihov broj normalan. Transfuzije trombocita bile su u našem istraživanju primijenjene samo u 3 bolesnika za koje je planirana leukafereza sljedeći dan, a broj trombocita je nakon prethodne leukafereze bio manji od 30×10^9/L.

Psihološko-socijalne osobitosti

Skupljanje KMS-a iz periferne krvi jest stresna situacija i za dijete i za roditelje.[9] Stoga postupak treba detaljno razjasniti u prvom redu roditeljima, jer će se na taj način smanjiti njihova zabrinutost, a time i stres djeteta. Roditeljima bi trebalo omogućiti boravak uz dijete tijekom cijelog postupka, jer će to pomoći djetetu da se osjeća sigurnije. Važno je da prostor za leukafereze bude prilagođen potrebama djece. Preporučuje se da bude opremljen igračkama, knjigama, televizorom i video-igrama, što sve može pomoći da se djetetu zaokupi pažnja tijekom dugotrajnog postupka afereze. Što se tiče primjene sedativa tijekom postupka afereze, još nema jedinstvenog stava o njihovoj primjeni.[9,22] Naše je iskustvo da je blaga sedacija korisna u male djece, a i u njih samo tijekom prvog postupka skupljanja, radi savladavanja straha od novog prostora, opreme i osoblja odjela.

Zaključak

U djece se postupkom leukafereze mogu uspješno skupljati KMS istim separatorima koji se rabe za odrasle bolesnike. Nuspojave su uglavnom vezane uz venski pristup, metaboličke i hemodinamske promjene. Učestalost tih nuspojava može se smanjiti primjenom tehničkih modifikacija postupka. Rezultati ovog istraživanja, s obzirom na učinkovitost skupljanja i malen broj nuspojava, pokazuju da je leukafereza siguran postupak koji može uspješno nadomjestiti skupljanje KMS-a vađenjem koštane srži.

LITERATURA

1. *Diaz MA, Kanold J, Vincent MG, Halle P, Madero L, Demeocq F*. Using peripheral blood progenitor cells for transplantation in pediatric patients: a state-of-the-art review. Bone Marrow Transplant 2000;26: 1291–8.
2. *Sutherland DR, Anderson L, Keeney M, Nayar R, Chin-Yee I*. The ISHAGE guidelines for CD34+ cell determination by flow cytometry. International Society of Hematotherapy and Graft Engineering. J Hematother 1996;5(3):213–26.
3. *Stanović S, Boranić M, Petrovečki M i sur*. Thiorphan stimulates clonal growth of GM-CFU in short-term cultures of bone marrow from a healthy donor and from patients with non-Hodgkin lymphoma. Biomed Pharmacother 1998;52(9):397–402.
4. *Lasky LC, Bostrom B, Smith J i sur*. Clinical collection and use of peripheral blood stem cells in pediatric patients. Transplantation 1989;47: 613–6.
5. *Takaue Y, Watanabe T, Kawano Y i sur*. Isolation and storage of peripheral blood hematopoietic stem cells for autotransplantation into children with cancer. Blood 1989;74:1245–51.
6. *Demeocq F, Kanold J, Chassagne J i sur*. Successful blood stem cell collection and transplant in children weighing less than 25 kg. Bone Marrow Transplant 1994;13:43–50.
7. *Takaue Y, Kawano Y, Abe T i sur*. Collection and transplantation of peripheral blood stem cells in very small children weighting 20 kg or less. Blood 1995;86:372–80.
8. *Delgado J, Fernandez-Jimenez MC, Martinez A i sur*. Analysis of factors affecting PBPC collection in low-weight children with malignant disorders. Cytotherapy 2004;6:43–9.
9. *Sevilla J, Diaz MA, Fernandez-Plaza S i sur*. Risk and methods for peripheral blood progenitor cell collection in small children. Transf Sci 2004;31:221–31.
10. *Diaz MA, Vincent MG, Garcia-Sanchez F, Vicario JL, Madero L*. Long-term hematopoietic engraftment after autologous peripheral blood progenitor cell transplantation in pediatric patients: effects of the CD34+ cell dose. Vox Sang 2000;79:145–50.
11. *Kawano Y, Takaue Y, Watanabe T i sur*. Efficacy of the mobilization of peripheral blood stem cells by granulocyte colony-stimulating factor in pediatric donors. Cancer Res 1999;59:3321–4.
12. *Gonzalez M, Benito A, Diaz MA, Madero L*. Peripheral blood progenitor cell collection by large-volume leukapheresis from pediatric donors. Bone Marrow Transplant 1999;23:631–3.
13. *De la Rubia J, Diaz MA, Verdeguer A i sur*. Donor age-related differences in PBSC mobilization with rHuG-CSF. Transfusion 2001;41: 201–5.
14. *Murata M, Harada M, Kato S i sur*. Peripheral blood stem cell mobilization and apheresis: analysis of adverse events in 94 normal donors. Bone Marrow Transplant 1999;24:1065–71.
15. *Marson P, Petris MG, De Silvestro G*. Collection of peripheral blood stem cells in pediatric patients: a concise review on technical aspects. Bone Marrow Transplant 1998;22(Suppl. 5):S7–S11.
16. *Sevilla J, Gonzalez-Vincent M, Madero L, Garcia-Sanchez F, Diaz MA*. Large volume leukapheresis in small children: safety profile and variables affecting peripheral blood progenitor cell collection. Bone Marrow Transplant 2003;31:263–7.
17. *Galacki DM*. An overview of therapeutic apheresis in pediatrics. J Clin Apheresis 1997;12:1–3.
18. *Gorlin JB, Humphereys D, Kent P i sur*. Pediatric large volume peripheral blood progenitor cell collections from patients under 25 kg: a primer. J Clin Apheresis 1996;11:195–203.
19. *Gorlin JB*. Therapeutic plasma exchange and cytapheresis in pediatric patients. Transf Sci 1999;21:21–36.
20. *Golubić Ćepulić B, Bojanić I, Plenković F i sur*. Adverse events in collection of peripheral blood hematopoietic progenitor cells during five year period. Bone Marrow Transplant 2000;25(Supp l):877.
21. *Dzik WH, Kirkley SA*. Citrate toxicity during massive blood transfusion. Transfus Med Rev 1988;2:76–94.
22. *Rogers RL, Cooling LLW*. Therapeutic apheresis in pediatric patients. U: McLeod BC, Price TH, Weinstein R, ur. Apheresis: Principles and practice. Bethesda: AABB Press; 2003, str. 477–92.
23. *Sevilla J, Gonzalez-Vincet M, Fernandez-Plaza S i sur*. Heparin based anticoagulation during peripheral blood stem cell collection may increase the CD34+ cell yield. Haematologica 2004;89:249–51.
24. *Bolan CD, Yau YY, Cullis HC i sur*. Pediatric large-volume leukapheresis: a single institution experience with heparin versus citrate-based anticoagulant regimens. Transfusion 2004;44:229–38.

UPALNE BOLESTI CRIJEVA I TRUDNOĆA

INFLAMMATORY BOWEL DISEASE AND PREGNANCY

MARKO DUVNJAK, IVAN LEROTIĆ, VEDRAN TOMAŠIĆ, TAJANA PAVIĆ, LUCIJA VIROVIĆ*

Deskriptori: Upalne bolesti crijeva – farmakoterapija; Trudnoća, komplikacije – farmakoterapija; Ishod trudnoće

Sažetak. Upalne bolesti crijeva (engl. inflammatory bowel disease – IBD) često se javljaju kod žena u reproduktivnoj dobi. Zbog toga se javlja niz nedoumica vezanih uz nasljednost IBD-a, mogućnost začeća, utjecaj trudnoće na IBD, utjecaj IBD-a na trudnoću te sigurnost različitih lijekova. Treba posebno naglasiti da ishod trudnoće u najvećoj mjeri ovisi o aktivnosti bolesti u trenutku začeća i da bolest koja je u remisiji ne povećava rizik od nepovoljnih ishoda trudnoće. Zbog toga bi trudnoću trebalo planirati u vrijeme remisije bolesti, a aktivnu bolest u trudnoći energično liječiti. Uz nekoliko iznimaka većina lije-

* **Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«** (prof. dr. sc. Marko Duvnjak, dr. med.; Ivan Lerotić, dr. med.; Vedran Tomašić, dr. med.; Tajana Pavić, dr. med.; Lucija Virović, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. M. Duvnjak, Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Kliničke bolnice »Sestre milosrdnice«, Vinogradska 29, 10 000 Zagreb

Primljeno 13. prosinca 2004., prihvaćeno 30. kolovoza 2005.

kova koji se rabe u liječenju IBD-a sigurna je u trudnoći i tijekom laktacije. Ovaj članak obuhvaća najnovije spoznaje o međuodnosu IBD-a i trudnoće.

Descriptors: Inflammatory bowel diseases – drug therapy; Pregnancy complications – drug therapy; Pregnancy outcome

Summary. Inflammatory bowel diseases (IBD) can affect women of childbearing potential. There are many issues to consider in female patients with IBD who are contemplating pregnancy, such as influence of the disease on fertility or pregnancy outcome, effect of the gestation on the course of the disease, safety of the drugs and inheritance of the disease in the offspring. It is important to remember that the outcome of the pregnancy is dependent mostly on the activity of the disease at the time of conception and there is no increase of the adverse events in patients with quiescent bowel disease. With few exceptions, majority of medications used in the treatment of IBD are safely used during pregnancy and breastfeeding. This article reviews the most recent knowledge regarding the effects of IBD and their treatment on fertility and pregnancy, therapeutic options and outcomes in patients who are planning pregnancy or who are pregnant or lactating.

Liječ Vjesn 2006;128:48–55

Upalne bolesti crijeva (engl. inflammatory bowel diseases – IBD), kao što su Crohnova bolest (CB) ili ulcerozni kolitis (UK), najčešće se javljaju kod ljudi u reproduktivnoj dobi. Zbog toga su liječnici tijekom liječenja i savjetovanja bolesnika s IBD-om nerijetko suočeni s pitanjima vezanim uz trudnoću. Analizirajući međuodnos IBD-a i trudnoće, u obzir treba uzeti nekoliko bitnih elemenata: nasljeđivanje IBD-a, utjecaj IBD-a na fertilitet bolesnika, utjecaj IBD-a na trudnoću, optimalni način poroda, utjecaj trudnoće na tijek IBD-a, utjecaj dijagnostičkih postupaka i kirurškog liječenja na trudnoću te raspoloživu medikamentnu terapiju.

Nasljednost IBD-a

Neki bolesnici s IBD-om ne odlučuju se za potomstvo zbog bojazni da će potomci naslijediti bolest. Provedeno je nekoliko studija na blizancima kojima se pokušao definirati način nasljeđivanja IBD-a te utvrditi utjecaj genske predispozicije na razvoj bolesti.[1,2] Uzimajući u obzir CB, u 44–50% slučajeva obolijevaju oba monozigotna blizanca, dok je stopa podudaranja kod dizigotnih blizanaca 0–3%. Kod UK uočen je sličan, ali manje izražen trend nasljeđivanja; oba monozigotna blizanca obolijevaju u 6–14% slučajeva, dok oba dizigotna blizanca obolijevaju u 0–5% slučajeva. Druge su studije pokazale da je, ako jedan roditelj boluje od CB-a, rizik od oboljenja potomka 5%.[3] Ako jedan roditelj boluje od UK, taj je rizik je 1,6%.[3] Rizik od pojave bolesti u potomstvu raste na 37% ako oba roditelja boluju od IBD-a.[4] Navedeni podaci jasno pokazuju da genski čimbenici igraju važniju ulogu u razvoju CB-a nego UK.[5] Način nasljeđivanja IBD-a je multifaktorski i ne može se protumačiti jednostavnim Mendelovim principima nasljeđivanja. Iako postoji genska predispozicija za razvoj bolesti, smatra se da su i drugi, nedovoljno definirani, okolišni čimbenici nužni za fenotipsko očitovanje bolesti.[1,2,6,7]

Utjecaj IBD-a na fertilitet bolesnika

Bolesnici s IBD-om često nisu sigurni je li njihova fertilnost (plodnost) smanjena i je li trudnoća uopće moguća. Općenito govoreći, u mirnoj fazi bolesti učestalost neplodnosti je 8–10%, što odgovara stopi neplodnosti u zdravoj populaciji.[8,9] Unatoč normalnoj fertilnosti, takvi bolesnici često svjesno ne žele imati potomstvo.[10] Najčešće navođeni razlozi za takvu odluku su strah od štetnog utjecaja lijekova na plod te bojazan da će bolest poremetiti normalni tijek trudnoće. Ostali razlozi su strah od prijenosa bolesti na potomstvo, smanjen libido (zbog izmijenjenog doživljaja vlastitog tijela, ekstraintestinalnih manifestacija bolesti, fistula i dispareunije) ili neadekvatni savjeti liječnika.

Fertilnost žena oboljelih od UK (i u remisiji i u aktivnoj fazi bolesti) načelno je jednaka onoj u općoj populaciji.[11] Međutim, postoji određeno smanjenje fertilnosti nakon učinjene proktokolektomije s ilealnim zdjeličnim rezervoarom (engl. pouch) i ileoanalnom anastomozom (engl. ileal pouch-anal anastomosis, IPAA).[12–15] Uzrok tomu najčešće je opstrukcija jajovoda postoperativnim priraslicama, a fertilnost se može značajno poboljšati primjenom metoda potpomognute oplodnje.[14,16,17] Treba još napomenuti da se nakon IPPA kod 22–38% bolesnica javlja dispareunija, a 2–4% bolesnika postaje impotentno.[8,12,18–20] Zanimljivo je da je nakon IPPA povećan spolni nagon, vjerojatno zbog poboljšanja općega zdravstvenog stanja bolesnika.

CB u vrijeme remisije ne utječe na fertilnost, dok ju aktivna bolest smanjuje putem nekoliko mehanizama: poremećaja ovulacije, ožiljnih promjena jajovoda, dispareunije vezane za perianalnu bolest, smanjenog libida zbog proljeva, abdominalne boli, malnutricije ili iscrpljenosti. Stupanj smanjenja fertilnosti razmjeran je stupnju aktivnosti bolesti.[11]

Fertilnost muškaraca s IBD-om nije značajnije smanjena iako aktivna bolest i loš nutricijski status mogu imati donekle nepovoljan utjecaj.[21]

Većina lijekova koji se rabe u liječenju IBD-a nema gotovo nikakav dokazani utjecaj na fertilnost bolesnika. Iznimka je dobro poznati učinak sulfasalazina na fertilnost muškaraca. Naime, sulfasalazin u do 60% muškaraca uzrokuje reverzibilno smanjenje broja i motiliteta ovisno o dozi spermija.[21] Štetan učinak na spermije prestaje oko 2 mjeseca nakon prekida uzimanja ili zamjene sulfasalazina nekim drugim, novijim 5-aminosalicilatnim preparatom.[22,23]

Utjecaj IBD-a na tijek trudnoće

Najveću opasnost za majku i plod predstavlja aktivna bolest u vrijeme začeća. Zbog toga se preporučuje planirati trudnoću u mirnoj fazi bolesti, i to nakon remisije koja traje oko tri mjeseca, iako ne postoje studije koje jasno definiraju to razdoblje. Pri planiranju trudnoće učestale su dvojbe vezane za upotrebu različitih metoda kontracepcije. Bolesnice s IBD-om načelno se mogu koristiti istim metodama kontracepcije kao i zdrave žene, ali je potrebno obratiti pozornost na neke posebnosti. Barijerne metode (kondomi, dijafragma, cervikalna kapa) nisu prikladne kod bolesnica koje uzimaju potencijalno teratogenu terapiju te u vrijeme aktivne bolesti zbog slabije kontraceptivne učinkovitosti u odnosu na druge metode. Oralna hormonska kontracepcija izrazito je pouzdana kod žena s UK-om, dok joj učinkovitost teoretski može biti smanjena kod bolesnica s CB-om koji zahvaća

tanko crijevo i uzrokuje malapsorpcijski sindrom. Ženama koje provode oralnu kontracepciju, a povraćaju ili imaju teške proljeve koji traju dulje od 24 sata treba savjetovati da se pridržavaju uputa koje vrijede u situacijama kada zaboravе ili ne mogu uzeti tabletu. Podaci vezani uz sigurnost oralnih kontraceptiva u bolesnica s IBD-om su kontradiktorni pa trenutačno ne postoje smjernice za njihovu upotrebu. Zbog povećanog rizika od razvoja tromboembolijskih komplikacija tim se bolesnicama preporučuju pripravci s najmanjom mogućom koncentracijom estrogena. Depo-progesteronski preparati za intramuskularnu primjenu (depo-medroksiprogesteron acetat – DMPA), progesteronski supkutani implantati i intrauterini ulošci s dodatkom progesterona odnosno bakra sigurne su metode kontracepcije čiji učinak nije smanjen kod malapsorpcijskog sindroma. Velik je oprez potreban kod bolesnica koje rabe intrauterine uloške. Kod njih se češće javlja zdjelična upalna bolest i postoji opasnost od pogrešnog pripisivanja abdominalne boli zdjeličnoj upalnoj bolesti, a ne akutizaciji crijevne bolesti. Poseban su problem bolesnice kod kojih uz IBD koegzistira i primarni sklerozirajući kolangitis. Kod njih je kontraindicirana upotreba preparata koji sadržavaju spolne hormone, ali na raspolaganju ostaju različite barijerne metode i intrauterini ulošci s dodatkom bakra.[24]

Kod trudnica kod kojih je koncepcija nastupila u mirnoj fazi bolesti možemo očekivati normalni tijek trudnoće, kao i u zdravoj populaciji. Ipak, bolesnicama treba savjetovati učestalije kontrole kod opstetričara. Kod njih nije povećana incidencija kongenitalnih anomalija, spontanih pobačaja i mrtvorođene djece, ali, neovisno o aktivnosti bolesti, postoji nešto povećan rizik od prijevremenog poroda i niske porodne težine novorođenčeta, poglavito ako govorimo o CB-u.[25–27] Kod trudnica u kojih je učinjena IPAA ne očekuje se povećan broj komplikacija trudnoće.

Nasuprot tomu, kod većine trudnica kod kojih je koncepcija nastupila u vrijeme akutizacije bolesti, aktivna bolest perzistira tijekom trudnoće, što povećava učestalost fetalne smrti, razvojnih poremećaja ploda, prijevremenih poroda i niske porodne težine.[28] Učestalost i težina navedenih komplikacija razmjerna je stupnju aktivnosti bolesti.[29] Tako je, primjerice, kod trudnica s aktivnim nefulminantnim UK-om rizik od pojave fetalne smrti 18–40%.[30] Taj rizik raste na oko 60% ako se radi o teškom ili fulminantnom UK-u koji zahtijeva kirurško liječenje.[31] Za sada nema uvjerljivih dokaza da IBD utječe na bolesti vezane uz trudnoću kao što su hipertenzija i proteinurija.[32]

Posebno se treba osvrnuti na važnost nutricijskog statusa trudnica s IBD-om. Poznato je da nutricijski status prije i tijekom trudnoće uvelike utječe na ishod trudnoće te da malnutricija može uzrokovati poremećaj rasta i razvoja ploda. Malnutricija se često javlja kod bolesnika s IBD-om, poglavito ako je riječ o fistulirajućem tipu CB-a.[33] Očituje se, ovisno o aktivnosti upale i zahvaćenom dijelu gastrointestinalnog sustava, mršavljenjem, hipoalbuminemijom, anemijom koja je kod CB-a većinom uzrokovana malapsorpcijom, dok je kod UK češće uzrokovana krvarenjima iz kolona, poremećajem elektrolita zbog proljeva te deficitom različitih minerala i vitamina (folati, B12, D). Zbog toga treba pažljivo kontrolirati nutricijski status bolesnica s IBD-om i na vrijeme prepoznati i liječiti deficitarna stanja kao što su sideropenija, deficit vitamina B12 (osobito nakon bolesti ili resekcije terminalnog ileuma), folata i sl. Poznato je da je deficit folata povezan s učestalijom pojavom defekata zatvaranja neuralne cijevi. Naime, sve zdrave trudnice trebaju uzimati 0,4 mg folata na dan, najmanje dva mjeseca prije začeća i minimalno tijekom prvog trimestra trudnoće, dok se onima koje su već rodile jedno dijete s rascjepom neuralne cijevi preporučuje deset puta viša doza. Kod bolesnica s IBD-om može se očekivati značajan deficit folata uzrokovan malapsorpcijom, uzimanjem sulfasalazina koji se upleće u metabolizam folata i antibiotika širokog spektra što uništavaju crijevne bakterije koje su važan endogeni izvor folne kiseline. Imajući sve ovo na umu, bolesnicama s IBD-om u reproduktivnoj dobi trebalo bi savjetovati trajno uzimanje viših doza folata, 2–15 mg na dan.

Nezaobilazno je i pitanje optimalnog načina dovršenja trudnoće kod bolesnica s IBD-om. Kod njih se nešto češće izvodi carski rez, vjerojatno zbog percepcije da bi vaginalni porod i epiziotomija u bolesnica s CB-om i aktivnom perianalnom bolesti mogli dovesti do egzacerbacije bolesti i razvoja rektovaginalnih fistula.[34] Brandt i suradnici objavili su rezultate istraživanja u kojima se nakon vaginalnog poroda i epiziotomije perianalna bolest javila u 18% žena koje prethodno nisu imale perianalnu bolest.[35] Retrospektivna studija koju su objavili Rogers i suradnici, međutim, nije pokazala povećan rizik od razvoja perianalne bolesti nakon vaginalnog poroda niti je carski rez spriječio pojavu rekurentne perianalne bolesti kod žena s CB-om.[35] Iako ne postoji konsenzus o najboljem načinu vođenja poroda u žena s IBD-om, većina autora smatra da bi kod trudnica s perianalnim CB-om ili prethodno učinjenim IPAA-om trebalo učiniti carski rez kako bi se spriječilo moguće oštećenje analnog sfinktera tijekom vaginalnog poroda.[37] Međutim, dosadašnje studije pokazuju da su i porod vaginalnim putem i carski rez sigurni postupci kod trudnica s IPAA-om.[21]

Utjecaj trudnoće na tijek IBD-a

Ako je koncepcija nastupila u vrijeme inaktivne bolesti, ponašanje IBD-a tijekom trudnoće slično je kao kod negravidnih žena. Relaps bolesti u vrijeme trudnoće ili puerperija može se očekivati kod trećine bolesnica, a najčešće se pojavljuje tijekom prvog trimestra trudnoće.[9,30,38] Ako je koncepcija nastupila u vrijeme aktivne bolesti, samo će trećina bolesnica, čak i uz optimalnu terapiju, ući u remisiju tijekom trudnoće. Kod preostale dvije trećine trudnica bolest ostaje aktivna ili se pogoršava.[21] Osobito agresivan tijek bolesti vidi se kod bolesnica koje u trudnoći dožive prvu ataku UK. Opisana je i pojava funkcionalnih poremećaja »poucha« koji se očituju povećanjem frekvencije stolica i inkontinencijom, a javlja se gotovo isključivo u zadnjem trimestru trudnoće. Navedeni poremećaj u većine bolesnica nestaje u postpartalnom razdoblju.[39]

Dvije su studije pokazale da prethodne trudnoće utječu na tijek IBD-a. U prvoj su Nwokolo i suradnici proučavali utjecaj trudnoće na CB te su pokazali da žene s većim brojem prethodnih trudnoća rjeđe zahtijevaju kirurško liječenje.[38] U drugoj studiji su Castiglione i suradnici pokazali da je stopa relapsa CB-a i UK niža nakon trudnoće u usporedbi s razdobljem prije trudnoće.[40] Imunosne promjene tijekom trudnoće mogle bi biti odgovorne za gore navedena zapažanja.[41]

Novija su istraživanja pokazala da na ponašanje bolesti tijekom trudnoće, uz stupanj aktivnosti bolesti u vrijeme koncepcije, utječe i različitost u sustavu HLA-DR i HLA-DQ alela između majke i ploda. Aktivnost bolesti se smanjuje ako majka i plod imaju različite alele na oba navedena genska lokusa, dok različiti aleli na samo jednom lokusu ne mijenjaju aktivnost bolesti.[42,43]

Dijagnostički postupci i kirurški zahvati tijekom trudnoće

Kod trudnica s prethodno postavljenom dijagnozom IBD-a rijetko je potrebna radiološka ili endoskopska potvrda aktivne bolesti. U slučaju pojave znakova aktivne bolesti kod tih je trudnica dovoljno uzeti stolicu za mikrobiološku analizu i provesti empirijsku terapiju. Stvarni dijagnostički problem predstavljaju do tada zdrave trudnice kod kojih se simptomi IBD-a javljaju prvi put tijekom trudnoće.[44]

Prvi trimestar trudnoće je razdoblje najveće osjetljivosti fetusa na okolišne faktore pa tako i na ionizirajuće zračenje. Smatra se da doza zračenja niža od 5 rada ne djeluje štetno na fetalni rast i razvoj.[45,46] Prema American College of Radiology, ni jedan pojedinačni radiološki dijagnostički postupak ne proizvodi toliku količinu ionizirajućeg zračenja.[45] Ipak, trebalo bi izbjegavati radiološke pretrage koje uključuju ionizirajuće zračenje kad god je to moguće, poglavito tijekom prvog trimestra trudnoće. Ako je pretraga strogo indicirana, preporučuje se njezino izvođenje uz konzultaciju s roditeljima. Ultrazvuk je sigurna metoda tijekom trudnoće, dok bi upotrebu magnetske rezonancije također trebalo izbjegavati u prvom trimestru.[47]

Preporučuje se tijekom trudnoće izbjegavati endoskopske zahvate te ih treba izvoditi samo ako su jasno indicirani, odnosno ako se očekuje informacija koja će utjecati na daljnje liječenje. Ezofagogastroduodenoskopija i sigmoidoskopija s uzimanjem bioptičkih uzoraka sigurni su postupci u trudnoći, a najsigurnije razdoblje je drugi trimestar.[48,49] Za sada nema dovoljno podataka koji bi evaluirali sigurnost kolonoskopije u trudnoći te se ona općenito ne preporučuje.

Indikacije za kirurški zahvat su jednake kao i kod bolesnica s IBD-om koje nisu trudne, a izvode se u hitnim stanjima.[50,51] Drugi trimestar trudnoće je najsigurnije razdoblje za izvođenje kirurškog zahvata jer je manji rizik od prijevremenog poroda, a gravidni uterus još uvijek bitnije ne smeta u operacijskom polju. Kod trudnica s fulminantnim UK-om, kojima je potrebno učiniti hitnu kolektomiju, treba zbog visokog fetalnog mortaliteta (50–60%) razmotriti mogućnost prethodnog izvođenja carskog reza uzimajući u obzir gestacijsku dob.[31]

Liječenje upalnih bolesti crijeva u trudnoći

Aktivni IBD najveća je prijetnja normalnom začeću i uredno trudnoći. Veći broj studija pokazao je da lijekovi koji se koriste u dugotrajnoj terapiji ne utječu, kao neovisna varijabla, na tijek i prognozu trudnoće te da se patološki ishodi najčešće javljaju u aktivnoj fazi bolesti.[27,52,53] Ciljevi kojima moraju težiti bolesnice s IBD-om koje planiraju trudnoću, a posebice njihovi liječnici jesu postizanje remisije prije začeća te održavanje remisije tijekom trudnoće. Općenito govoreći, ishod trudnoće kod žena s IBD-om je povoljan. Problem su bolesnice koje zatrudne u aktivnoj fazi bolesti, kao i bolesnice koje prekinu terapiju prije planirane trudnoće zbog straha od utjecaja lijekova na trudnoću i plod. Uloga liječnika je educiranje bolesnica i njihovih partnera o važnosti kontrole bolesti te njihovo upoznavanje sa sigurnošću i rizicima pojedinih lijekova tijekom trudnoće (tablica 1).

Tablica 1. *Sigurnost lijekova koji se rabe za liječenje IBD-a tijekom trudnoće*[21,32,119]

Table 1. *Safety of IBD medications during pregnancy*[21,32,119]

Lijekovi B* kategorije B* category drugs	Lijekovi C* ili D* kategorije C* or D* category drugs	Kontraindicirani X* Contraindicated X*
Oralni, topički mesalamin Oral, topic mesalamine	Kortikosteroidi Corticosteroids	Metotreksat Methotrexate
Sulfasalazin, olsalazin, balsalazid Sulfasalazine, olsalazine, balsalazide	Azatioprin Azathioprine	Talidomid Thalidomide
Infliksimab Infliximibab	6-merkaptopurin 6-Mercaptopurine	
Ciprofloksacin, metronidazol (nakon prvog trimestra!) Ciprofloxacin, metronidazole (after first trimester!)	Ciklosporin Cyclosporine	
Loperamid Loperamide	Difenoksilat+atropin Diphenoxylate+atropine	

* Kategorije lijekova koje se rabe u trudnoći po američkoj Food and Drug Administration/Drug categories used in pregnancy according to American Food and Drug Administration.

Interpretacija kategorija/Interpretation of categories:

A Kontrolirane studije nisu pokazale rizik
Controlled studies showed no risk

B Bez dokazanog rizika kod ljudi/Without proven risk in humans
Studije na životinjama pokazale su rizik, ali na ljudima nisu
Animal studies showed risk, but not in humans
ILI/OR
Studije na životinjama nisu pokazale rizik, no nema odgovarajućih studija na ljudima/Animal studies showed no risk, but studies on humans have not been conducted

C Rizik se ne može isključiti/Risk cannot be ruled out
Studije na životinjama pokazale su rizik ili nisu provedene, ili nema odgovarajućih studija na ljudima/Animal studies showed no risk, but studies on humans have not been conducted

D Dokazan rizik/Proven risk
Ipak se mogu rabe ako korist liječenja prevladava potencijalne rizike
They can be used if benefit of treatment outweighs potential risks

X Kontraindicirani za vrijeme trudnoće
Contraindicated during pregnancy

Sulfasalazin i 5-aminosalicilati (5-ASA)

Sulfasalazin je lijek koji se najdulje upotrebljava u liječenju bolesnika s IBD-om. Velik broj provedenih studija pokazao je sigurnost dugotrajne terapije sulfasalazinom tijekom trudnoće. Primjena nije povezana s povećanom učestalošću spontanih pobačaja, prijevremenih poroda i niskom tjelesnom težinom novorođenčeta.[27,53,54] Nije povećan ni broj kongenitalnih malformacija u djece muških bolesnika liječenih sulfasalazinom.[55] Sulfasalazin ometa normalan metabolizam folata kompetitivnom inhibicijom folat konjugaze. Stoga se ženama oboljelim od IBD-a preporučuje uzimanje 2 miligrama folne kiseline na dan, prije i za vrijeme trudnoće. Sulfasalazin prolazi kroz placentarnu barijeru te se također izlučuje u majčino mlijeko, ali se slabo apsorbira iz crijeva novorođenčeta. U cirkulaciji novorođenčeta sulfapiridinski dio sulfasalazina kompetitivno se veže na serumske albumine, istiskujući pritom nekonjugirani bilirubin s njegova nosača. Međutim, sulfasalazin ima nizak afinitet vezanja za proteine plazme te se mogući razvoj neonatalnog ikterusa iznimno rijetko viđa u praksi.[56] Bez obzira na navedeno, majke koje doje djecu s hemolitičkom anemijom ne bi trebale uzimati sulfasalazin.

5-ASA nemaju sulfapiridinski dio koji je odgovoran za najveći broj nuspojava sulfasalazina.[57] Mesalamin je siguran lijek tijekom trudnoće, no treba biti oprezan pri upotrebi visokih doza.[58–61] Opisane su rijetke reverzibilne komplikacije u obliku osipa, intersticijskog nefritisa i trombocitopenije.[62]

Topički pripravci 5-ASA su također sigurni za upotrebu tijekom trudnoće.[63] Za vrijeme trećeg trimestra trudnoće,

zbog lakše primjene i manjeg stupnja neugodnosti, preporučuju se supozitoriji umjesto klizmi.[44]

Kortikosteroidi

Kortikosteroidi su siguran i efikasan lijek izbora za liječenje srednje teškog i teškog IBD-a u trudnoći. Prolaze placentarnu barijeru i izlučuju se u majčinu mlijeku, no fetalna ili neonatalna adrenalna insuficijencija do danas nije opisana.[64–66] Placentarna 11-hidroksigenaza brzo metabolizira kortikosteroide u manje aktivne oblike zbog čega koncentracija u fetalnoj plazmi iznosi 10–20% koncentracije u majčinoj plazmi.[67] Ako su kortikosteroidi u trudnoći indicirani, zbog učinkovitije metabolizacije u placenti, preferira se upotreba prednisona u odnosu na deksametazon ili betametazon. Ne postoje dokazi o povezanosti uzimanja kortikosteroida kod trudnica s IBD-om i razvoja fetalnih oštećenja.[68] U studiji koja je pratila 531 trudnicu s IBD-om, u njih 168 koje su uzimale kortikosteroide nije opisana povećana incidencija razvoja kongenitalnih anomalija, spontanih pobačaja, mrtvorođene djece odnosno preranih poroda.[69] Ne postoje studije koje su evaluirale upotrebu peroralnoga topičkoga glukokortikoida budesonida za vrijeme trudoće. Teoretski bi, u odnosu na sistemske kortikosteroide, trebao biti puno sigurniji zbog visokog stupnja razgradnje (80–90%) pri prvom prolasku kroz jetru. Rektalni topički pripravci mogu se rabiti do trećeg trimestra, osim ako postoji bojazan od pobačaja odnosno preuranjenog poroda.[70]

Antibiotici

Antibiotici, kao što su metronidazol i ciprofloksacin, efikasna su sredstva u liječenju perirektalnih apscesa i fistula u CB-u. Kratkotrajno liječenje metronidazolom u prvom trimestru trudnoće ne dovodi do češćeg razvoja spontanih pobačaja odnosno kongenitalnih malformacija.[71] Ne postoje studije koje bi pokazale sigurnost dugotrajne upotrebe metronidazola tijekom trudnoće. Većina liječnika smatra ga sigurnim lijekom, posebice u drugom i trećem trimestru.[28] Ciprofloksacin je vjerojatno siguran lijek za upotrebu tijekom trudnoće. Dosadašnje studije nisu pokazale povezanost upotrebe ciprofloksacina s povećanim rizikom od razvoja muskuloskeletalnih deformiteta, spontanih pobačaja, prijevremenih poroda ili niske porodne težine novorođenčadi.[72,73] Iako rezultati za oba lijeka daju ohrabrujuće rezulatate, istraživana populacija u tim studijama nije bolovala od IBD-a te je liječena u kratkotrajnim vremenskim intervalima. Smatra se da je dugotrajna antibiotska terapija kod trudnica s IBD-om vjerojatno sigurna, no za sada se preporučuje kratkotrajna primjena antibiotika uz poseban oprez tijekom prvog trimestra.[32,44] Penicilini, cefalosporini i eritromicin također se smatraju sigurnim lijekovima za liječenje CB-a u trudnoći.[8] Tetracikline treba izbjegavati tijekom trudnoće zbog mogućeg razvoja deformiteta skeleta fetusa i poremećaja obojenosti zubi. Sulfonamidi interferiraju s metabolizmom folata, teratogeni su za životinje te uzrokuju učestaliji gubitak ploda, pa se također preporučuje izbjegavati ih tijekom trudnoće.[21]

Imunosupresivi

Većina spoznaja o upotrebi imunosupresiva u trudnoći dolazi iz studija provedenih na bolesnicima s reumatskim bolestima, odnosno na onim bolesnicima kod kojih je izvršena transplantacija bubrega. Azatioprin je relativno siguran lijek u trudnoći bez utjecaja na fertilitet, incidenciju prijevremenih poroda ili razvoja kongenitalnih defekata. Primijećena je smanjena tjelesna težina novorođenčadi majki koje su liječene azatioprinom nakon bubrežne transplantacije, no autori smatraju da je ta pojava vjerojatnije povezana sa sekundarnom bubrežnom insuficijencijom, a ne s upotrebom lijeka.[74–79] Azatioprin prolazi kroz placentu, ali fetalna jetra nemaju enzim inozinat pirofosforilazu koja ga pretvara u aktivne metabolite. Doze azatioprina, koje se rabe u bolesnika s IBD-om, znatno su niže nego one za sprječavanje odbacivanja transplantiranih organa, dovodeći pritom vjerojatno do manjeg broja nuspojava liječenja.[80] Postojeća literatura vezana uz upotrebu imunosupresiva u trudnica s IBD-om, iako malog opsega i retrospektivnog karaktera, potvrđuje sigurnost tih lijekova u trudnoći.[81–83] U retrospektivnoj studiji, provedenoj na 16 žena liječenih azatioprinom prije i/ili za vrijeme trudnoće u periodu od 16 godina, nije zapažena pojava kongenitalnih anomalija odnosno poremećaja u normalnom razvoju djece nakon rođenja.[81] Iako nije dokazan utjecaj azatioprina na kvalitetu sperme i mušku fertilnost, terapija azatioprinom u muškaraca može dovesti do nepovoljnih ishoda trudnoće.[84] Dosadašnja istraživanja su pokazala da je merkaptopurin (6-MP) siguran u liječenju trudnica s IBD-om, uz potrebu daljnjih prospektivnih istraživanja. Učestalost spontanih pobačaja, prijevremenih poroda i kongenitalnih anomalija ploda ne razlikuje se u provedenim studijama između trudnica koje su tijekom trudnoće uzimale 6-MP od onih koje su ga prestale uzimati prije začeća, odnosno ga nisu nikad uzimale.[82,83] Fokus istraživanja u zadnje se vrijeme okrenuo prema sigurnosti upotrebe imunosupresiva u očeva. Retrospektivna studija provedena na ukupno 140 trudnoća pokazala je u 13 trudnoća kod kojih je otac uzimao 6-MP unutar 3 mjeseca prije začeća, povećanu incidenciju spontanih pobačaja i kongenitalnih anomalija.[85] Statistički značajna razlika nađena je između ove grupe i grupe očeva koji nikad nisu uzimali 6-MP ($P<0,002$), odnosno grupe očeva koji su prestali uzimati 6-MP najmanje 3 mjeseca prije začeća ($P<0,013$). Premda su rezultati ove studije i više nego zanimljivi, ograničava ih retrospektivni karakter studije, malen uzorak, nedostatak prave kontrolne skupine te nepostojanje podataka o aktivnosti bolesti u očeva i zdravstvenom stanju majke. Francella i suradnici proveli su retrospektivnu studiju na 325 trudnoća u 155 bolesnika (obaju spolova) te ustanovili da upotreba 6-MP nije povezana s povećanim brojem prijevremenih poroda, spontanih pobačaja, kongenitalnih anomalija ploda, novorođenačkih ili dječjih infekcija.[86] Nedavno provedena studija pokazala je čak da prestanak upotrebe 6-MP prije začeća može povećati vjerojatnost gubitka ploda.[87] Kada zatrudni, bolesnica može izabrati prekid terapije ako je bolest dobro kontrolirana u duljem periodu, odnosno nastaviti terapiju ako boluje od kronično aktivne, teško kontrolirane bolesti.[44] Upotreba ciklosporina u trudnica sa steroid-refrakternom bolesti smanjuje potrebu za kirurškim zahvatima kod kojih je izrazito visok rizik od fetalne smrti.[88] U literaturi, vezanoj uz reumatologiju ili transplantacijsku medicinu, upotreba ciklosporina u trudnoći nije povezana s teratogenim učinkom. Zabilježen je povećan broj prijevremenih poroda i manja porodna težina djeteta, ali uz visok stupanj preživljenja.[74,89–92] Marion i suradnici opisali su uspješan ishod u 4 od 5 trudnoća kod kojih je majka uzimala ciklosporin.[93] Opisane su uredne trudnoće kod žena koje su u terapiji primale metotreksat. No, zbog visokog stupnja mutagenosti i teratogenosti te sposobnosti izazivanja spontanog pobačaja (zbog čega se rabi i u terapiji ektopičnih trudnoća!) metotreksat je kontraindiciran najmanje tri mjeseca prije planirane trudnoće kod očeva odnosno mjesec dana kod majki i

tijekom čitave trudnoće.[8,94] Žena koja planira trudnoću obavezno bi trebala nakon prestanka terapije metotreksatom uzimati folnu kiselinu.[95] Podaci vezani uz sigurnost upotrebe takrolimusa i mikofenolata za vrijeme trudnoće su nedostatni te se ovi lijekovi trenutačno ne preporučuju u trudnoći.

Biološki lijekovi

Malen broj objavljenih radova odnosi se na sigurnost liječenja trudnica sa srednje teškim odnosno teškim refrakternim i/ili fistulizirajućim CB-om infliksimabom (anti TNF-α protutijelo). Iz dostupnih podataka može se zaključiti da je ishod trudnoća u žena liječenih infliksimabom sličan onomu koji se očekuje u zdravih žena.[96–98] Iako ovi podaci ohrabruju, daljnja istraživanja su nužna prije nego se donesu konačne preporuke. Za sada se preporučuje interval od najmanje 3 mjeseca između prestanka uzimanja lijeka i početka trudnoće.[44]

Talidomid

Talidomid je efikasan u liječenju refrakternog i/ili fistulizirajućeg CB-a djelujući vjerojatno blokadom TNF-α.[99,100] No, zbog svoje teratogenosti talidomid je kontraindiciran u žena reproduktivne dobi te ga smiju rabiti samo onda kada su sve druge terapijske mogućnosti neuspješne. Nužna je edukacija bolesnika o potencijalnoj opasnosti terapije uz obaveznu uporabu kontracepcijskih sredstava.[21]

Simptomatska terapija

Bolesnici s IBD-om često uz standarnu terapiju zahtijevaju dodatne lijekove za smirivanje simptoma kao što su mučnina, bol i grčevi u abdomenu te proljevi.

Metoklopramid, meklizin, derivati fenotijazina, vitamin B6, antagonisti H2-receptora, inhibitori protonske pumpe i sukralfat sigurni su lijekovi za liječenje mučnine tijekom trudnoće.[101–110] U liječenju reumatskih boli uporaba acetaminofena i salicilata smatra se sigurnom uz preporuku prestanka uzimanja acetilsalicilne kiseline 7 dana prije planiranog termina poroda.[28,111,112] Kodein u niskim dozama efikasno smanjuje abdominalne grčeve i boli, nije povezan s fetalnim malformacijama te se smatra sigurnim lijekom.[28] U liječenju proljeva preporučuje se upotreba neapsorbirajućih sredstava kao što je kolestiramin. Budući da kolestiramin nespecifično anionski veže tvari, ne preporučuje se njegova istodobna upotreba s nekim drugim peroralnim lijekovima. Također se preporučuje kontrola faktora koagulacije zbog ometanja apsorpcije vitamina topljivih u masti kao što je vitamin K.[113] Od sistemskih antidijaroika, loperamid se smatra sigurnim tijekom trudnoće, pa čak i u prvom trimestru, ali uz oprez i samo ako korist jasno nadvladava potencijalne rizike.[114] Opisana je intravenska primjena željeza kod trudnica s IBD-om i teškom anemijom uzrokovanom deficitom željeza, no ne postoje prospektivne studije koje su evaluirale uporabu pripravaka željeza u trudnica s IBD-om.[115] Totalna parenteralna i enteralna prehrana, koje se rabe radi sprječavanja odnosno liječenja malnutricije, sigurne su kod trudnica s IBD-om. Elementarne dijete mogu se također sa sigurnošću provoditi i kao primarna terapija CB-a i kao nutricijska nadoknada.[116–118]

Liječenje upalnih bolesti crijeva i dojenje

Većina lijekova koji se rabe u liječenju IBD-a izlučuje se u majčino mlijeko. Zbog poznatih prednosti dojenja za dojenče, a i za majku, preporučuje se da majke doje svoju djecu i ako se liječe sulfasalazinom, mesalaminom te kortikosteroidima. Neki autori preporučuju da majka pričeka 4 sata nakon uzimanja kortikosteroida ako je dnevna doza viša od 20 mg. Zbog dokazanih štetnih djelovanja, odnosno nedostatka podataka o sigurnosti za sada su u vrijeme dojenja kontraindicirani sljedeći lijekovi: azatioprin, 6-MP, ciklosporin, metronidazol, ciprofloksacin, metotreksat, talidomid, infliksimab i loperamid[21,32,44,119] (tablica 2).

Tablica 2. *Sigurnost lijekova koji se rabe za liječenje IBD-a tijekom dojenja*[21,32,119]

Table 2. *Safety of IBD medications during breastfeeding*[21,32,119]

Sigurni za upotrebu ako su indicirani Safe for use if indicated	Ograničeni/ Nema podataka Limited/No data	Kontraindicirani Contraindicated
Oralni, topički mesalamin Oral, topic mesalamine	Infliksimab Infliximab	Metotreksat Methotrexate
Sulfasalazin, olsalazin, balsalazid Sulfasalazine, olsalazine, balsalazide	Azatioprin Azathioprine	Talidomid Thalidomide
Niske doze kortikosteroida (<20 mg) Low dose of corticosteroids (20 mg)	6-merkaptopurin 6-Mercaptopurine	Ciklosporin Cyclosporine

Zaključak

IBD se najčešće javlja u reproduktivnoj dobi te se često postavljaju pitanja vezana za trudnoću. Genska predispozicija igra važniju ulogu kod CB-a nego kod UK. Fertilnost je smanjena kod žena s UK-om nakon kirurških zahvata te kod aktivnog CB-a. Ishod trudnoće ovisi o aktivnosti bolesti. Ako je bolest u remisiji, može se očekivati tijek i ishod trudnoće kao i u zdravoj populaciji, dok aktivna bolest povećava učestalost nepovoljnih ishoda trudnoće. Ako se začeće ploda dogodilo u vrijeme aktivne bolesti, veća je vjerojatnost da će bolest u trudnoći ostati aktivna ili se pogoršati. Radiološke pretrage, osim ultrazvuka, endoskopske zahvate i kirurško liječenje trebalo bi izbjegavati tijekom trudnoće te ih provoditi samo ako su prijeko potrebni. Bolesnicama bi trebalo savjetovati planiranje trudnoće u vrijeme remisije bolesti, a ako se koncepcija dogodi u vrijeme aktivne bolesti, bolesnice treba liječiti intenzivno medikamentima kako bi se postigla remisija. Kod trudnica bez perianalne bolesti preferira se vaginalni porod, dok bi carski rez trebalo učiniti kod trudnica s perianalnom bolesti. Većina lijekova za liječenje IBD-a je sigurna u trudnoći. Tijekom dojenja sigurna je primjena kortikosteroida i aminosalicilata, dok se drugi lijekovi još ne preporučuju te su potrebna daljnja istraživanja koja će dokazati njihovu neškodljivost. Za sada je nedovoljno istražen utjecaj novijih lijekova koji se rabe u liječenju IBD-a, poglavito imunosupresiva i bioloških agensa, te su nužne prospektivne studije koje bi potvrdile njihovu učinkovitost i sigurnost.

LITERATURA

1. *Orholm M, Binder V, Sorensen TI, Rasmussen LP, Kyvik KO*. Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins: results of a nationwide study. Scand J Gastroenterol 2000;35:1075–81.
2. *Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G, Floderus-Myrhed B*. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins: a study of heritability and the influence of smoking. Gut 1988;29:990–6.

3. *Orholm M, Fonager K, Sorensen HT*. Risk of ulcerative colitis and Crohn's disease among offspring of patients with chronic inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 1999;94:3236–8.
4. *Bennett RA, Rubin PH, Present DH*. Frequency of inflammatory bowel disease in offspring of couples both presenting with inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1991;100:1638–43.
5. *Halfvarson J, Bodin L, Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G*. Inflammatory bowel disease in a Swedish twin cohort: a long term follow-up of concordance and clinical characteristics. Gastroenterology 2003;124:1767–73.
6. *Satsangi J, Jewell DP, Rosenberg WM, Bell JI*. Genetics of inflammatory bowel disease. Gut 1994;35:696–700.
7. *Pavli P, Cavanaugh J, Grimm M*. Inflammatory bowel disease: germs or genes? Lancet 1996;347:1198.
8. *Kane S*. Managing pregnancy in IBD. Inflamm Bowel Dis Monitor 2002;4:2–11.
9. *Alstead EM*. Inflammatory bowel disease in pregnancy. Postgrad Med J 2002;78:23–6.
10. *Baird DD, Narendranathan M, Sandler RS*. Increased risk of preterm birth for women with inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1990;99:987–96.
11. *Korelitz BI*. Inflammatory bowel disease and pregnancy. Gastroenterol Clin North Am 1998;27:213–24.
12. *Tiainen J, Matikainen M, Hiltunen KM*. Ileal J-pouch-anal anastomosis, sexual dysfunction, and fertility. Scand J Gastroenterol 1999;34:185–8.
13. *Ravid A, Richard CS, Spencer LM i sur*. Pregnancy, delivery, and pouch function after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. Dis Colon Rectum 2002;45:1283–8.
14. *Ording Olsen K, Juul S, Berndtsson I, Oresland T, Laurberg S*. Ulcerative colitis: female fecundity before diagnosis, during disease, and after surgery compared with a population sample. Gastroenterology 2002; 122:15–9.
15. *Counihan TC, Roberts PL, Schoetz DJ Jr, Coller JA, Murray JJ, Veidenheimer MC*. Fertility and sexual and gynecologic function after ileal pouch-anal anastomosis. Dis Colon Rectum 1994;37:1126–9.
16. *Olsen KO, Juul S, Bulow S i sur*. Female fecundity before and after operation for familial adenomatous polyposis. Br J Surg 2003;90:227–31.
17. *Ravid A, Richard C, O'Connor BI i sur*. Fertility after ileal pouch-anal anastomosis in women with ulcerative colitis. Gastroenterology 2001; 120(Suppl 1):2417.
18. *Juhasz ES, Fozard B, Dozois RR, Ilstrup DM, Nelson H*. Ileal pouch-anal anastomosis function following childbirth: an extended evaluation. Dis Colon Rectum 1995;38:159–65.
19. *Damgaard B, Wettergren A, Kirkegaard P*. Social and sexual function following ileal pouch-anal anastomosis. Dis Colon Rectum 1995;38: 286–9.
20. *Burakoff R*. Fertility and pregnancy in inflammatory bowel disease. U: Kirsner JB, ur. Inflammatory bowel disease. Philadelphia: WB Saunders; 2000, str. 372–8.
21. *Steinlauf AF, Present DH*. Medical management of the pregnant patient with inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin North Am 2004; 33(2):361–85.
22. *Riley SA, Lecarpentier J, Mani V, Goodman MJ, Mandal BK, Turnberg LA*. Sulphasalazine induced seminal abnormalities in ulcerative colitis: results of mesalazine substitution. Gut 1987;28:1008–12.
23. *Kjaergaard N, Christensen LA, Lauritsen JG, Rasmussen SN, Hansen SH*. Effects of mesalazine substitution on salicylazosulfapyridine-induced seminal abnormalities in men with ulcerative colitis. Scand J Gastroenterol 1989;24:891–6.
24. *Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care*. Contraceptive choices for women with inflammatory bowel disease. J Fam Plann Reprod Health Care 2003; 29(3):127–135.
25. *Moser MA, Okun NB, Mayes DC i sur*. Crohn's disease, pregnancy, and birth weight. Am J Gastroenterol 2000;95:1021–6.
26. *Fonager K, Sorensen HT, Olsen J i sur*. Pregnancy outcome for women with Crohn's disease: A follow-up study based on linkage between national registries. Am J Gastroenterol 1998;93:2426–30.
27. *Kornfeld D, Cnattingius S, Ekbom A*. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. Am J Obstet Gynecol 1997;177:942–6.
28. *Present DH*. Pregnancy and inflammatory bowel disease. U: Bayless TM, Hanauer SB, ur. Advanced therapy of inflammatory bowel disease. Hamilton, Ontario: BC Decker; 2001, str. 613–8.
29. *Larzilliere I, Beau P*. Chronic inflammatory bowel disease and pregnancy: case control study. Gastroenterol Clin Biol 1998;22:1056–60.
30. *Nielsen OH, Andreasson B, Bondesen S, Jarnum S*. Pregnancy in ulcerative colitis. Scand J Gastroenterol 1983;18:735–42.
31. *Anderson JB, Turner GM, Williamson RC*. Fulminant ulcerative colitis in late pregnancy and the puerperium. J R Soc Med 1987;80:492–4.
32. *Kane S*. Inflammatory bowel disease in pregnancy. Gastroenterol Clin North Am 2003;32(1):323–40.
33. *Kelly DG, Fleming CR*. Nutritional considerations in inflammatory bowel diseases. Gastroenterol Clin N Am 1995; 24:597–611.
34. *Ilnyckyj A, Blanchard JF, Rawsthorne P i sur*. Perianal Crohn's disease and pregnancy: Role of mode of delivery. Am J Gastroenterol 1999; 94:3274–8.
35. *Brandt LJ, Estabrook SG, Reinus JF*. Results of a survey to evaluate whether vaginal delivery and episiotomy lead to perineal involvement in women with Crohn's disease. Am J Gastroenterol 1995;90:1918–22.
36. *Rogers RG, Katz VL*. Course of Crohn's disease during pregnancy and its effect on pregnancy outcome: a retrospective review. Am J Perinatol 1995;12:262–4.
37. *Carter MJ, Lobo AJ and Travis SPL. On behalf of the IBD Section of the British Society of Gastroenterology*. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut 2004;53:1–16.
38. *Nwokolo CU, Tan WC, Andrews HA, Allan RN*. Surgical resections in parous patients with distal ileal and colonic Crohn's disease. Gut 1994; 35:220–3.
39. *Ravid A i sur*. Pregnancy, delivery, and pouch function after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis.
40. *Castiglione F, Pignata S, Morace F i sur*. Effect of pregnancy on the clinical course of a cohort of women with inflammatory bowel disease. Ital J Gastroenterol 1996;28:199–204.
41. *Buyon JP*. The effects of pregnancy on autoimmune diseases. J Leukoc Biol 1998;63:281–7.
42. *Kane S*. HLS disparity determines disease activity through pregnancy in women with IBD. Gastroenterology 1998;114:1006.
43. *Kane S, Kisiel J, Shih L, Hanauer S*. HLA disparity determines disease activity through pregnancy in women with inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2004;99:1523–6.
44. *Friedman S, Regueiro MD*. Pregnancy and nursing in inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin North Am 2002;31(1):265–73.
45. *Hall EJ*. Scientific view of low-level radiation risks. Radiographics 1991;11:509–18.
46. *Toppenberg KS, Hill DA, Miller DP*. Safety of radiographic imaging during pregnancy. Am Fam Physician 1999;59:1813–8.
47. *Garden AS, Weindling AM, Griffiths RD, Martin PA*. Fast-scan magnetic resonance imaging of fetal anomalies. Br J Obstet Gynaecol 1991;98:1217–22.
48. *Cappell MS, Colon VJ, Sidhom OA*. A study of eight medical centers of the safety and clinical efficacy of esophagogastroduodenoscopy in 83 pregnant females with follow-up of fetal outcome with comparison control groups. Am J Gastroenterol 1996;91:348–54.
49. *Cappell MS, Colon VJ, Sidhom OA*. A study at 10 medical centers of the safety and efficacy of 48 flexible sigmoidoscopies and 8 colonoscopies during pregnancy with follow-up of fetal outcome and with comparison to control groups. Dig Dis Sci 1996;41:2353–61.
50. *Firstenberg MS, Malangoni MA*. Gastrointestinal surgery during pregnancy and gastrointestinal disorders. Gastroenterol Clin North Am 1998;27:73–88.
51. *Hill J, Clark A, Scott NA*. Surgical treatment of acute manifestations of Crohn's disease during pregnancy. J R Soc Med 1997;90:64–6.
52. *Moskovitz DN, Bodian C, Chapman ML i sur*. The effect on the fetus of medications used to treat pregnant inflammatory bowel-disease patients. Am J Gastroenterol 2004; 99:656–61.
53. *Norgard B, Fonager K, Sorensen HT i sur*. Birth outcomes of women with ulcerative colitis: a nationwide Danish cohort study. Am J Gastroenterol 2000;95:3165–70.
54. *Woolfson K, Cohen Z, McLeod RS*. Crohn's disease and pregnancy. Dis Colon Rectum 1990;33:869–73.
55. *Moody GA, Probert C, Jayanthi V i sur*. The effects of chronic ill health and treatment with sulphasalazine on fertility amongst men and women with inflammatory bowel disease in Leicestershire. Int J Colorectal Dis 1997;12:220–4.
56. *Esbjorner E, Jarnerot G, Wranne L*. Sulphasalazine and sulphapyridine serum levels in children to mothers treated with sulphasalazine during pregnancy and lactation. Acta Paediatr Scand 1987;76:137–42.
57. *Singleton JW, Hanauer SB, Gitnick GL i sur*. Mesalamine capsules for the treatment of active Crohn's disease: results of a 16-week trial. Pentasa Crohn's Disease Study Group. Gastroenterology 1993;104: 1293–301.
58. *Trallori G, d'Albasio G, Bardazzi G i sur*. 5-aminosalicylic acid in pregnancy: clinical report. Ital J Gastroenterol 1994;26:75–8.
59. *Habal FM, Hui G, Greenberg GR*. Oral 5-aminosalicylic acid for inflammatory bowel disease in pregnancy: safety and clinical course. Gastroenterology 1993;105:1057–60.
60. *Diav-Citrin O, Park YH, Veerasuntharam G i sur*. The safety of mesalamine in human pregnancy: a prospective controlled cohort study. Gastroenterology 1998;114:23–8.
61. *Marteau P, Tennenbaum R, Elefant E, Lemann M, Cosnes J*. Foetal outcome in women with inflammatory bowel disease treated during pregnancy with oral mesalazine microgranules. Aliment Pharmacol Ther 1998;12:1101–8.
62. *Lamah M, Scott HJ*. Inflammatory bowel disease and pregnancy. Int J Colorectal Dis 2002;17:216–22.

63. *Bell CM, Habal FM*. Safety of topical 5-aminosalicylic acid in pregnancy. Am J Gastroenterol 1997;92:2201–2.
64. *Ost L, Wettrell G, Bjorkhem I i sur*. Prednisolone excretion in human milk. J Pediatr 1985;106:1008–11.
65. *Tozman EC, Urowitz MB, Gladman DD*. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. J Rheumatol 1980;7:624–32.
66. *Warrell DW, Taylor R*. Outcome for the foetus of mothers receiving prednisolone during pregnancy. Lancet 1968;1:117–8.
67. *Beitens I, Bayard F, Ances IG i sur*. The transplacental passage of prednisone and prednisolone in pregnancy near term. J Pediatr 1972;81: 936–45.
68. *Bongiovanni AM, McPadden AJ*. Steroids during pregnancy and possible fetal consequences. Fertil Steril 1960:11;181–6.
69. *Mogadam M, Dobbins WO III, Korelitz BI, Ahmed SW*. Pregnancy in IBD; effect of sulfasalazine and corticosteroids in fatal outcome. Gastroenterology 1981;80:72–6.
70. *Ferrero S, Ragni N*. Inflammatory bowel disease: management issues during pregnancy. Arch Gynecol Obstet 2003; *in press*.
71. *Rosa EW, Baum C, Shaw M*. Pregnancy outcomes after first-trimester vaginitis drug therapy. Obstet Gynecol 1987;69:751–5.
72. *Loebstein R, Addis A, Ho E i sur*. Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study. Antimicrob Agents Chemother 1998;42:1336–9.
73. *Schaefer C, Amoura-Elefant E, Vial T i sur*. Pregnancy outcome after prenatal quinolone exposure: evaluation of a case registry of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1996;69:83–9.
74. *Bermas BL, Hill JA*. Effects of immunosuppressive drugs during pregnancy. Arthritis Rheum 1995;38:1722–32.
75. *Scantlebury V, Gordon R, Tzakis A i sur*. Childbearing after liver transplantation. Transplantation 1990;49:317–21.
76. *Rayburn WF*. Connective tissue disorders and pregnancy: recommendations for prescribing. J Reprod Med 1998;43:341–9.
77. *Hou S*. Pregnancy in chronic renal insufficiency and end-stage renal disease. Am J Kidney Dis 1999;33:235–52.
78. *Willis FR, Findlay CA, Gorrie MJ, Watson MA, Wilkinson AG, Beattie TJ*. Children of renal transplant recipient mothers. J Paediatr Child Health 2000;36:230–5.
79. *Ghandour FZ, Knauss TC, Hricik DE*. Immunosuppressive drugs in pregnancy. Adv Ren Replace Ther 1998;5:31–7.
80. *Annenti VT*. The National Transplantation Program Registry: an analysis of 504 pregnancies. 18th annual meeting of the American Society of Transplant Surgeons 1992.
81. *Alstead EM, Ritchie JK, Lennard-Jones JE i sur*. Safety of azathioprine in pregnancy in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1990; 99:443–6.
82. *Francella A, Dayan A, Rubin P i sur*. 6-mercaptopurine (6-MP) is safe therapy for child bearing patients with inflammatory bowel disease (IBD): a case controlled study. Gastroenterology 1996; 110:A909.
83. *Present D, Meltzer S, Krumholz M i sur*. 6-mercaptopurine in the management of inflammatory bowel disease: short- and long-term toxicity. Ann Intern Med 1989;111:641–9.
84. *Dejaco C, Mittermaier C, Reinisch W i sur*. Azathioprine treatment and male fertility in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2001; 121:1048–53.
85. *Rajapakse RO, Korelitz BI, Zlatanic J, Baiocco PJ, Gleim GW*. Outcome of pregnancies when fathers are treated with 6-mercaptopurine for inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2000;95:684–8.
86. *Francella A, Dyan A, Bodian C, Rubin P, Chapman M, Present DH*. The safety of 6-mercaptopurine for childbearing patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. Gastroenterology 2003;124:9–17.
87. *Zlatanic J, Korelitz BI, Rajapakse R i sur*. Complications of pregnancy and child development after cessation of treatment with 6-mercaptopurine for inflammatory bowel disease. J Clin Gastroenterol 2003;36: 303–9.
88. *Bertschinger P, Himmelmann A, Risti B, Follath F*. Cyclosporine treatment of severe ulcerative colitis during pregnancy. Am J Gastroenterol 1995;90:330.
89. *Armenti VT, Ahlswede KM, Ahlswede BA, Jarrell BE, Moritz MJ, Burke JF*. National transplantation Pregnancy Registry: outcomes of 154 pregnancies in cyclosporine-treated female kidney transplant recipients. Transplantation 1994;57:502–6.
90. *Armenti VT, Jarrell BE, Radomski JS, McGrory CH, Gaughan WJ, Moritz MJ*. National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): cyclosporine dosing and pregnancy outcome in female renal transplant recipients. Transplant Proc 1996;28:2111–2.
91. *Radomski JS, Ahlswede BA, Jarrell BE i sur*. Outcomes of 500 pregnancies in 335 female kidney, liver, and heart transplant recipients. Transplant Proc 1995;27:1089–90.
92. *Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, Koren G*. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. Transplantation 2001;71:1051–5.
93. *Marion JF, Rubin PH, Lichtiger S, Chapman ML, Hanauer S, Present DH*. Cyclosporine is safe for severe colitis complicating pregnancy. [abstract] Am J Gastroenterol 1996;91:1975.
94. *Kozlowski RD, Steinbrunner JV, MacKenzie AH, Clough JD, Wilke WS, Segal AM*. Outcome of first-trimester exposure to low-dose methotrexate in eight patients with rheumatic disease. Am J Med 1990;88: 589–92.
95. *Alstead EM, Nelson-Piercy C*. Inflammatory bowel disease in pregnancy. Gut 2003;52:159–61.
96. *Katz JA, Lichtenstein GR, Keenan GF, Healy DE, Jacobs SJ*. Outcome of pregnancy in women receiving REMICADE (infliximab) for the treatment of Crohn's disease or rheumatoid arthritis. Gastroenterology 2001;120:A69.
97. *Mahadevan U, Kane S, Sandborn WJ i sur*. Intentional infliximab use during pregnancy for induction or maintenance of remission in Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2005;21(6): 733–738.
98. *Katz JA, Antoni C, Keenan GF, Smith DE, Jacobs SJ, Lichtenstein GR*. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. Am J Gastroenterol 2004; 99(12):2385–92.
99. *Vasiliauskas EA, Kam LY, Abreu-Martin MT i sur*. An open-label pilot study of low-dose thalidomide in chronically active, steroid-dependent Crohn's disease. Gastroenterology 1999;117:1278–87.
100. *Ehrenpreis ED, Kane SV, Cohen LB, Cohen RD, Hanauer SB*. Thalidomide therapy for patients with refractory Crohn's disease: an open-label trial. Gastroenterology 1999;117:1271–7.
101. *Albibi R, McCallum RW*. Metoclopramide: pharmacology and clinical application. Ann Intern Med 1983;98:86–95.
102. *Harrington RA, Hamilton CW, Brogden RN, Linkewich JA, Romankiewicz JA, Heel RC*. Metoclopramide: an updated review of its pharmacological properties and clinical use. Drugs 1983;25:451–94.
103. *Buttino L Jr, Coleman SK, Bergauer NK, Gambon C, Stanziano GJ*. Home subcutaneous metoclopramide therapy for hyperemesis gravidarum. J Perinatol 2000;20:359–62.
104. *Baron TH, Ramirez B, Richter JE*. Gastrointestinal motility disorders during pregnancy. Ann Intern Med 1993;118:366–75.
105. *Sahakian V, Rouse D, Sipes S, Rose N, Niebyl J*. Vitamin B6 is effective therapy for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized, double-blind placebo-controlled study. Obstet Gynecol 1991;78:33–6.
106. *Siu SS, Yip SK, Cheung CW, Lau TK*. Treatment of intractable hyperemesis gravidarum by ondansetron. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2002;105:73–4.
107. *Tincello DG, Johnstone MJ*. Treatment of hyperemesis gravidarum with the 5-HT3 antagonist ondansetron (Zofran). Postgrad Med J 1996;72:688–9.
108. *Sullivan CA, Johnson CA, Roach H, Martin RW, Stewart DK, Morrison JC*. A pilot study of intravenous ondansetron for hyperemesis gravidarum. Am J Obstet Gynecol 1996;174:1565–8.
109. *Larson JD, Patatanian E, Miner PB Jr, Rayburn WF, Robinson MG*. Double-blind, placebo-controlled study of ranitidine for gastroesophageal reflux symptoms during pregnancy. Obstet Gynecol 1997;90: 83–7.
110. *Nikfar S, Abdollahi M, Moretti ME, Magee LA, Koren G*. Use of proton pump inhibitors during pregnancy and rates of major malformations: a meta-analysis. Dig Dis Sci 2002;47:1526–9.
111. *Roubenoff R, Hoyt J, Petri M, Hochberg MC, Hellmann DB*. Effects of antiinflammatory and immunosuppressive drugs on pregnancy and fertility. Semin Arthritis Rheum 1988;18:88–110.
112. *Gladman D, Urowitz M*. Rheumatic disease in pregnancy. U: Duffy BA, ur. Medical complications during pregnancy. Philadelphia: WB Saunders; 1999, str. 415–38.
113. *Mela M, Mancuso A, Burroughs AK*. Review article: pruritus in cholestatic and other liver diseases. Aliment Pharmacol Ther 2003;17: 857–70.
114. *Bonapace E, Fisher RS*. Constipation and diarrhea in pregnancy. Gastroenterol Clin North Am 1998;27:197–211.
115. *Flourie B; Abitbol V, Lavergne-Slove A, Tennenbaum R, Tiret E*. Intravenous iron sucrose in two pregnant women with inflammatory bowel disease and severe iron deficiency anemia. Acta Obstet Gynecol Scand 2000;79(8):720–2
116. *Jacobson L, Clapp DH*. Total parenteral nutrition in pregnancy complicated by Crohn's disease. J Parenter Enter Nutr 1987;11: 93–6.
117. *Subhani JM, Hamiliton MI*. Review article: the management of inflammatory bowel disease during pregnancy. Aliment Pharmacol Ther 1998;12:1039–53.
118. *Ilnyckyj A, Blanchard JF, Rawsthorne P i sur*. Perianal Crohn's disease and pregnancy: role of the mode of delivery. Am J Gastroenterol 1999;94:3274–8.
119. *Calderwood AH, Sunanda SV*. IBD and pregnancy. Medscape General Medicine 6(4), 2004. Available from URL: http://www.medscape.com/viewarticle/487082

Osvrt
Editorial

PSIHOLOŠKA ISTRAŽIVANJA O PRIRODI EKSPERTNOG ZNANJA

NATURE OF EXPERT KNOWLEDGE – PSYCHOLOGICAL RESEARCH

VLASTA VIZEK VIDOVIĆ I DARIA ROVAN*

Deskriptori: Profesionalna nadležnost; Rješavanje problema; Donošenje odluka

Sažetak. U radu se razmatra priroda ekspertnog znanja s dvaju stajališta, jednoga koje dovodi mogućnost ekspertnog prosuđivanja u pitanje i analizira moguće izvore pristranosti u donošenju stručnih odluka i drugog, prema kojem se stručnost očituje u različitom pristupu problemima početnika i eksperata koji su dosegli visoku kompetentnost u području. Prikazana je i Shanteauova analiza pojedinih područja ekspertnosti u kojima se očituju razlike u valjanosti i pouzdanosti stručnih prosudbi. Te se razlike najvećim dijelom mogu pripisati obilježjima problema svojstvenih pojedinom području. U završnom dijelu rada prikazani su rezultati nekih istraživanja o izvorima pristranosti u medicinskoj ekspertizi.

Descriptors: Professional competence; Problem solving; Decision making

Summary. The nature of expert knowledge is explored from two points of view. One of them questions the possibility of expert judgement making in practice and analyses the possible origins of bias of professional decision making. The second approach assumes that expertise manifests in different approaches in solving problems between beginners and experts who have proven high competence in the field. Shanteau's analysis of particular fields of expertise which shows differences in validity and reliability of professional decision making was also described. These differences to large extent can be attributed to different characteristics of problems specific to a particular field. In The last section of the paper gives an overview of the research results considering the origins of bias in medical expertise.

Liječ Vjesn 2006;128:56–60

Priroda ekspertnog znanja

Medicinska praksa jedno je od prvih područja u kojima se započelo s ispitivanjem prirode ekspertnog znanja. S obzirom na važnost odluka koje liječnici svakodnevno donose, očita je potreba za prepoznavanjem obilježja ekspertne izvedbe. Spoznaje o razvoju ekspertnosti od nezaobilaznog su značenja i za edukaciju budućih liječnika. No, prije nego što prijeđemo na specifičnosti ekspertnog znanja u području medicine, dat ćemo kratak pregled temeljnih stajališta o prirodi ekspertnog znanja.

Tko je stručnjak?

Shvaćanja o prirodi stručnosti obično su podijeljena. Na jednoj strani nailazimo na stajališta koja slijede misao pjesnika Vergilija staru dva tisućljeća: »Stručnjaku trebaš vjerovati« ('Experto credito'). Na drugoj su strani oni koji s određenom dozom skepticizma poput lorda Salisburyja (1877.)[1] primjećuju: »Nijedna spoznaja nije tako dobro potvrđena životnim iskustvom kao ona da nikada ne smiješ vjerovati stručnjaku.« Za naše područje karakteristična je primjedba koja se pripisuje našem uglednom ekonomistu i pjesniku Miji Mirkoviću (Mati Baloti): »Kod nas svatko zna bolje od onoga koji zna«.

Dilema vjerovati stručnjaku ili ne povezana je s pitanjem kako uopće prepoznajemo je li netko stručnjak ili nije. Na prvi se pogled prepoznavanje stručnjaka može činiti jednostavnim jer je sasvim sigurno da stručnjak mora pokazivati vrhunsku razinu izvedbe. Međutim, u praksi se iznimno rijetko može sasvim objektivno procijeniti određena razina izvedbe ili postignuća. Shanteau i sur.[2] daju pregled tradicionalnih pristupa identifikaciji stručnjaka koji su se rabili u dosadašnjim istraživanjima: *iskustvo* (broj godina profesionalnog iskustva), c*ertifikat* (neki oblik akreditacije ili titule kao odraz postignute stručnosti), *socijalno priznanje* (mišljenje kolega), *konzistentnost* (procjene eksperta moraju biti internalno konzistentne), *konsenzus* (slaganje među pojedinim stručnjacima), *mogućnost razlikovanja* (pravljenje finih razlika između sličnih, ali ne i istih, slučajeva), *ponašajne karakteristike* (zajedničke karakteristike eksperata – npr. samopouzdanje, kreativnost, komunikacijske vještine), *testovi znanja* te s*tvaranje eksperata* (stvaranje eksperata za potrebe istraživanja putem intenzivnog treninga). S obzirom na to da se nijedan od ovih pristupa nije pokazao univerzalno primjenjivim, Shanteau i sur.[2] predlažu uporabu CWS indeksa kao indikatora ekspertnosti koji je definiran kao omjer mogućnosti razlikovanja i nekonzistentnosti. Dakle, što stručnjak bolje razlikuje pojedine slučajeve i što manje nedosljednosti pri tome pokazuje, to je njegova uspješnost u području veća. Ova metoda za sada daje ohrabrujuće rezultate u opisivanju ekspertne izvedbe.

U istraživanjima o prirodi stručnosti nailazimo najčešće i na dvije referentne skupine. To su laici i početnici. *Laicima* nazivamo osobe koje intuitivno, na temelju neposrednog

* **Odsjek za psihologiju, Filozofski fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (prof. dr. sc. Vlasta Vizek Vidović, dipl. psiholog; Daria Rovan, dipl. psiholog)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. V. Vizek Vidović, Odsjek za psihologiju, Filozofski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Ivana Lučića 3, 10 000 Zagreb

Primljeno 27. travnja 2004., prihvaćeno 21. lipnja 2005.

iskustva, izvode zaključke ili rješavaju probleme bez specifičnog obrazovanja u određenoj disciplini. *Početnicima* smatramo osobe s određenim područnim znanjima i vještinama, koje nemaju znatnijeg iskustva u njihovoj primjeni i stoga još ne dosežu visoku stručnu razinu (npr. svježe diplomirani studenti).

Istraživanja odlučivanja i ekspertnost

Stajalište koje se kritički odnosi prema sposobnostima stručnjaka temelji se na rezultatima istraživanja u području prosuđivanja i odlučivanja. Analize kojima se procjenjivala *valjanost i pouzdanost* prosudbi stručnjaka kao što su liječnici, klinički psiholozi, suci, porotnici, poljoprivredni stručnjaci, pokazale su da je valjanost i pouzdanost njihovih prosudbi vrlo niska.

Drugi pristup u okviru ovog stajališta je analiza *količine i relevantnosti informacija* kojima se stručnjaci služe da bi došli do odluke. Istraživanja o donošenju odluka sudaca, patologa i kliničkih psihologa[3] pokazala su da se stručnjaci ovih profila koriste vrlo malim brojem informacija pri donošenju odluka u odnosu na broj raspoloživih. Shanteau[4] daje pregled istraživanja koja su se bavila ovom tematikom i naglašava da količina upotrebljenih informacija ne reprezentira stupanj ekspertnosti, već je od odlučujuće važnosti tip upotrebljenih informacija.

Kahneman[1] je zaključio da brojna istraživanja pokazuju da inteligentni ljudi imaju velikih teškoća u prosudbi vjerojatnosti, prognoziranju i općenito u situacijama u kojima se moraju suočavati s neizvjesnošću. Tu do izražaja dolaze pristranosti prisutne onda kada se stručnjaci moraju osloniti na *heurističke strategije prosuđivanja.* One se zasnivaju na principu ograničene racionalnosti[5] koji pretpostavlja da ekspert može donijeti optimalnu odluku, ali samo u granicama svoje reprezentacije problema. Naime, u situacijama visoke neizvjesnosti služimo se heurističkim metodama rješavanja problema koje ne slijede jasne algoritme, pa stoga rješavamo intuitivno ili nagađamo.

Strategija *reprezentativnosti* se rabi kada trebamo procijeniti vjerojatnosti da je A reprezentant B i ovisi o procjeni sličnosti A i B. Ako sličnost ne vidimo, smatramo da nisu povezani. Tako se lako može dogoditi da na temelju površne sličnosti, ako nemamo dovoljno informacija o građi tijela kita, kita proglasimo ribom.

Druga heuristička strategija je *dostupnost informacija* u dugoročnom pamćenju. Često se rabi kada ljudi procjenjuju čestinu nekog događaja ili njegovu vjerojatnost na temelju dostupnosti takvih informacija u pamćenju. Tako vjerojatnost pojave infarkta u nekoj dobnoj skupini procjenjujemo na temelju prisjećanja broja ljudi te dobi za koje znamo da su doživjeli infarkt.

Treća heuristička strategija jest *prilagodba i usidravanje*. Naime, pri prosudbi s nedovoljnim brojem podataka mi svjesno tražimo neku referentnu točku na temelju koje ćemo izvršiti procjenu. U jednom istraživanju ispitanici su trebali procjenjivati broj afričkih zemalja u UN. Prije toga ruletom je dobiven jedan broj. Ispitanici su trebali reći ima li više ili manje zemalja i zatim reći konkretan broj – primjerice medijan procjene broja zemalja za broj 10 bio je 25, a za broj 45 bio je 65.[6]

Heurističke strategije su ekonomične i obično vrlo efikasne, ali valja imati na umu to da mogu dovesti do sistematskih i predvidljivih pogrešaka. Bolje razumijevanje njihovih obilježja može pomoći poboljšanoj valjanosti procjenjivanja u neizvjesnim situacijama.

Kognitivna teorija i ekspertno znanje

Sasvim drugačiju sliku stručnjaka nalazimo u istraživanjima utemeljenim na *kognitivnim teorijama.* Ta su istraživanja u pravilu pokazala superiornost stručnjaka u odnosu na početnike u svakom aspektu kognitivnog funkcioniranja. Postoji nekoliko pravaca kojima se kreće primijenjena kognitivna znanost, ili psihologija poučavanja, u traženju odgovora na pitanje: *Kako postići kompetentnu razinu izvedbe u različitim područjima ljudskog djelovanja?* Ili, jednostavnije, kako ostvariti djelotvorno učenje i poučavanje na svim obrazovnim razinama?

Teorija učenja, osobito dok se nalazila pod okriljem biheviorističe tradicije, dugo se temeljila na analizi relativno jednostavnih izvedbi. Očekivalo se da će se tako dobivena načela jednostavno moći primijeniti i na složenije oblike izvedbe. Razlika u složenosti smatrala se kvantitativnom. No, tijekom sedamdesetih zanimanje se usmjerilo i prema nekim pitanjima o kvaliteti učenja (organizaciji znanja i obilježjima razumijevanja, znanja i obrade obavijesti), kao i o kompetenciji u područjima koja zahtijevaju posebna znanja i umijeća što su rezultat dužeg učenja i iskustva. Pokušaji da se odgovori na ta pitanja uključili su i usporedbu izvedbe početnika i stručnjaka. Zanimanje istraživača se preusmjerilo s onoga što stručnjaci znaju na to kako tim znanjem barataju, kako ga primjenjuju na novim zadacima i kako ga mijenjaju.

Pri pokušaju stvaranja cjelovite slike o prirodi ekspertnog znanja valja analizirati rezultate istraživanja koja se bave proučavanjem stjecanja, organizacije i upotrebe triju temeljnih vrsta znanja: *proceduralnog, deklarativnog i metakognitivnog* znanja.[7]

a) Proceduralna znanja ili tvorbe

Proceduralna znanja sastoje se od pravila o uvjetima i načinu djelovanja tipa 'ako–onda'. To mogu biti znanja o pravilima kojima je potrebno udovoljiti da upalimo i pokrenemo motor automobila ili znanja o pravilima tvorbe množine imenica. Osobitost usvajanja ove vrste znanja je postupnost, to se znanje može posjedovati na različitim razinama kompetentnosti i teže se iskazuje riječima, a lakše izvedbom određenih ponašanja.

Postavilo se pitanje u kojoj su mjeri slični ili različiti ovi tvorbeni procesi kod početnika i stručnjaka. Početnici mogu poznavati neko načelo ili pravilo, ili specijalizirani jezik, a da pritom ne znaju uvjete u kojima se oni mogu korisno upotrijebiti. Zbog svog iskustva s rješavanjem problema stručnjaci brzo prepoznaju vrstu problema i onda odabiru strategiju za njezino rješavanje, dok početnici imaju pohranjene fragmentarne činjenice.

Kada govorimo o procedurama, postoji još jedna bitna razlika između stručnjaka i početnika: to je brzina primjene znanja. Tako je u jednom istraživanju u području fizike stručnjacima trebalo otprilike samo 25% vremena za rješavanja zadataka iz početnog tečaja fizike u odnosu na učenike koji su to gradivo svladali na početku te školske godine.[8]

Ta je vještina osobito važna pri ujedinjavanju jednostavnih i složenih dijelova neke vještine. Primjerice, tijekom postavljanja dijagnoze pozornost se mora naizmjence usmjeravati od jednostavne vještine dekodiranja teksta prema složenijim strategijama razumijevanja. Stoga je važno za razvoj viših razina stručnosti da dođe do spajanja određenih jednostavnih vještina tako da postanu složene i automatizirane, što omogućuje da se mogućnost svjesne obrade obavijesti usmjeri na više spoznajne razine.

b) Struktura deklarativnog znanja

Uz brzinu i uvježbanost u uporabi proceduralnog znanja, između početnika i stručnjaka nalazimo i razlike u količini specifičnih znanja i njihovoj arhitektonici, načinu strukturiranja. Naime, kada stručnjaci usvajaju neko znanje, ono je funkcionalne naravi, vezano uz mogućnost primjene. Stručnjaci pohranjuju obavijesti u uzročno-posljedičnim nizovima vezanim uz primarne i sekundarne ciljeve rješavanja problema. Uz to je ustanovljeno da se stručnjaci pri pohrani činjenica često služe višestrukim kodiranjem, tj. određeni materijal pamte semantički, ali i slikovno, npr. s pomoću dijagrama ili grafičkih prikaza. Ovakav način zamišljanja omogućuje zgušnjavanje informacija, odbacivanje suvišnih, nebitnih detalja.

Implikacije rezultata istraživanja upućuju na to da je postizanje stručnosti djelotvorno samo ako se određena proceduralna znanja, npr. strategije rješavanja problema, povežu sa specifičnim područnim deklarativnim znanjima. Pristupi koji su pokušali razvijati nespecifične misaone vještine nisu se pokazali uspješnima. Pokazalo se da postoji relativno malen prijenos mogućnosti primjene iz jednog specifičnog područja u drugo. Dobre strategije učenja i rješavanja problema nisu univerzalno dobre, već se pokazuju djelotvornima tek unutar specifičnog područja.[9]

c) Metakognitivni procesi

Treće područje u kojem se ispitivala razlika između stručnjaka i početnika su metakognitivni ili samoregulativni procesi. Nalazi u ovom području upućuju nas da je moguće postaviti i neke šire okvire, primjenjive preko različitih područja o tome kako nadzirati vlastite misaone procese i procjenjivati njihovu uspješnost.

Iskustvo koje posjeduju stručnjaci omogućuje im da razviju vještine kojima mogu pratiti svoju izvedbu. To su tzv. metakognitivne vještine. Istraživanja su pokazala da stručnjaci brže provjeravaju rad na nekom problemu, preciznije prosuđuju težinu problema, djelotvornije raspodjeljuju vrijeme potrebno za izvedbu pojedinih segmenata zadatka, češće ocjenjuju svoje napredovanje i s većom sigurnošću od početnika zaključuju o ishodu izvedbe. To su vještine koje se mogu generalizirati iz jednog područja na drugo.

Teorija ekspertne kompetencije

James Shanteau[10] je pokušao pomiriti i uravnotežiti suprotstavljene rezultate u dva pravca istraživanja o stručnoj kompetentnosti. Pošao je od pitanja: Što djeluje da učinak ili stručna izvedba bude dobra, odnosno zbog čega je loša? Ili zašto neki stručnjaci katkad griješe više, a katkad manje? U odgovoru na to pitanje pošao je od osobina stručnjaka, ali i od osobina zadataka kojima se bave.

Osobine stručnjaka

a) *uloga analize slučaja u ekspertnom znanju.* U svojim ranim istraživanjima Shanteau je razgovarajući sa stručnjacima iz različitih područja, pokušao ustanoviti zašto je njihovo ponašanje u specifičnim područjima bolje od ponašanja početnika, premda i početnici mogu imati mnogo znanja. Ustanovio je da znanje stručnjaka nije sadržano samo u udžbeničkom znanju nego se temelji na iskustvu u radu s stvarnim problemima. Najvažniji način stjecanja znanja jest razgovor o prošlim slučajevima. Ti anegdotski sadržaji služe kao mnemotehnička sredstva (kuke) o koje se vješaju sklopovi činjenica i ujedno prikladan način za organizaciju velikih količina informacija. Eksperti uglavnom nastoje organizirati svoju stručnost 'rezoniranjem temeljenim na slučajevima'.
b) *poseban osobni stil stručnjaka* – crte koje su uočene kod mnogih vrhunskih stručnjaka su: jako samopouzdanje, izvrsne komunikacijske vještine, sposobnost prilagodbe na nove situacije i visok stupanj odgovornosti. Ukratko, da bi nas prihvatili kao stručnjaka, moramo se tako i ponašati.
c) *kognitivne vještine* koje obično posjeduju stručnjaci: visoka mogućnost koncentracije, osjećaj za relevantno, sposobnost prepoznavanja iznimki od pravila i sposobnost uspješnog djelovanja pod stresom, pod neizvjesnošću.
d) *širi repertoar formalnih i neformalnih strategija odlučivanja* – koje im pomažu u sistematičnijem odlučivanju i pomažu im da svladaju svoja kognitivna ograničenja: dinamičke povratne veze, oslanjanje na pomoćna sredstva pri odlučivanju, rastavljanje složenih problema, i postavljanje hipoteza, predrješenja kod težih problema.

Osobine zadatka

Na tablici 1. prikazan je pregled istraživanja u kojima je utvrđivana razina izvedbe u pojedinim područjima ekspertnosti te razina izvedbe s obzirom na obilježja zadataka.

Osim s iznimkom liječnika, medicinskih sestara i revizora (knjiga poslovanja) koji se nalaze na listi i dobre i loše izvedbe (očito su razlike u zadacima u pojedinim istraživanjima dovele i do širokih razlika u kompetentnosti izvedbe u tim područjima!) podaci za svako područje prilično su jednoznačni.

Na toj tablici nalazimo i odgovor zašto je učinak stručnjaka u nekim područjima stručnosti procijenjen kao slabiji. Stručnjaci u krajnjem lijevom stupcu imaju bolji učinak jer procjenjuju statičke objekte – stacionarnu metu, dok stručnjaci s lošijom izvedbom procjenjuju dinamička obilježja ljudskog ponašanja – pokretnu metu. (Oni koji su vježbali gađanje najbolje znaju što to znači.)

Općenito je u pogledu predvidljivosti ljudsko ponašanje teže predvidljivo od fizikalnih podražaja. Osim toga, i očekivanja korisnika su drukčija. Od kliničkih psihologa očekuje se da uvijek budu u pravu, dok se meteorolozima pogreške opraštaju. U manje predvidljivim područjima od stručnjaka se traže viši standardi izvedbe.

U područjima navedenim sasvim lijevo na tablici zadaci su repetitivni pa se više može naučiti iz prošlog iskustva i značenje povratnih odgovora je veće za eliminiranje pogrešaka, što pogoduje uspješnijem donošenju odluka.[11] Gigerenzer[12] istaknuo je da je povijesno gledano većina tih područja u prošlosti spadala u područja s lošom izvedbom, a s napretkom znanstvenih teorija, metoda i tehnologije prešla su među područja s dobrom izvedbom (npr. uloga satelita u meteorologiji). Područja s dobrom izvedbom imaju mnogo moćnija pomoćna sredstva (aparate, objektivnije metode procjene) od područja s lošijom izvedbom.

Primjeri istraživanja ekspertnog znanja u području medicine

U prethodnih četrdesetak godina provedena su brojna istraživanja o donošenju odluka u području medicine.[13] Do sada su istraživanja u ovom području išla u dva smjera: (1) razumijevanje kako liječnici, drugi stručnjaci u zdravstvu te pacijenti donose odluke u eksperimentalnim uvjetima i u

Tablica 1. *Razina izvedbe u različitim područjima stručnosti te razina izvedbe i osobine zadataka (prema Shanteau, 1988)*
Table 1. *Level of performance in different fields of expertise and task characteristics (according to Shanteau, 1988)*

Područje stručnosti / Field of expertise		Osobine zadataka / Task characteristics	
Dobra izvedba Good performance	Loša izvedba Poor performance	Dobra izvedba Good performance	Loša izvedba Poor performance
meteorolozi meteorologists	klinički psiholozi clinical psychologists	Statični podražaji Static stimuli	Dinamički podražaji Dynamic stimuli
procjenitelji stoke cattle appraisers	psihijatri psychiatrists	Odluke o stvarima Decision on things	Odluke o ponašanju Decision on behaviour
pokusni piloti test pilots	ispitivači kod selekcije učenika interrogators at selection of students	Usuglašenost o podražajima agreement on stimuli	Neslaganje o podražajima Disagreement on stimuli
astronomi astronomers	astrolozi astrologists	Problemi predvidljivi Predictable problems	Problemi nepredvidljivi Unpredictable problems
procjenitelji tla soil appraisers	suci judges	Neke pogreške očekivane Some expected errors	Malo pogrešaka očekivano Few expected errors
fizičari physicists	savjetnici consultants	Ponavljani zadaci Repeated tasks	Neponovljivi zadaci Unrepeatable tasks
šahovski majstori chess masters	istraživači u bihevioralnim disciplinama investigators in behavioral disciplines	Povratni odgovori dostupni Feedback available	Povratni odgovori nedostupni Feedback unavailable
matematičari mathematicians	stručnjaci za izbor osoblja experts for selection of staff	Moguća objektivna analiza Possible objective analysis	Samo subjektivna analiza Only subjective analysis
računovođe accountants	socijalni radnici social workers	Problem je raščlanjiv Analyzable problem	Problem je neraščlanjiv Unanalyzable problem
inspektori za žito inspectors for grain	stručnjaci na poligrafu experts on polygraph	Pomoćna sredstva česta Frequent auxilliary means	Pomoćna sredstava rijetka Rare auxilliary means
tumači fotografija interpreters of photos	policijski analitičari police analysts		
analitičari u osiguranju analysts in insurance	burzovni mešetari stock brokers		
med. sestre / nurses	med. sestre / nurses		
liječnici / physicians	liječnici / physicians		
revizori / auditors	revizori / auditors		

'realnom životu' i (2) pronalaženje načina da se olakša proces odlučivanja uključujući i razvoj tehnologija počevši od naputaka na papiru do računalnih tehnologija koje olakšavaju donošenje odluke te trening u metodama odlučivanja. Važno je naglasiti da razumijevanje procesa odlučivanja može stvoriti smislen okvir za poboljšavanje ili olakšavanje donošenja odluka u praksi.

Tradicionalna empirijska istraživanja u području odlučivanja u medicini bila su usmjerena na proučavanje odluka pojedinaca u laboratorijskim uvjetima. Primjer problema koji se susreće u tim istraživanjima je: Liječnik proučava dijagram – stablo odlučivanja da bi propisao antihipertenzivne lijekove pacijentu s kompleksnom poviješću bolesti.

Među najšire poznatim i najutjecajnijim programima istraživanja u psihologiji odlučivanja bio je već spomenuti rad Tverskog i Kahnemana[6] o prosuđivanju u uvjetima nesigurnosti. Ovaj je program, na kojem se temelje istraživanja heurističkih strategija, imao duboki utjecaj na istraživanje odlučivanja u mnogim disciplinama pa tako i u medicini. Ta su istraživanja primijenjena u području medicine i kako navode Patel i suradnici[13] pokazala postojanje četiriju širokih skupina pristranosti u donošenju liječničkih odluka:

Pristranost gledanja unatrag događa se kad liječnik napuhuje vjerojatnost da je točno dijagnosticirao pacijenta. Istraživači su prezentirali klinički slučaj skupini liječnika zajedno s četiri radne dijagnoze. Liječnici su bili zamoljeni da procijene vjerojatnost svake dijagnoze. U drugom eksperimentu, drugoj skupini liječnika prezentiran je isti slučaj i dijagnoze. Međutim, također im je priopćena 'točna' dijagnoza prije procjenjivanja vjerojatnosti. Skupine su se sustavno razlikovale u svojim procjenama. Skupina kojoj je bila priopćena 'točna' dijagnoza napuhala je njezinu vjerojatnost. Još je nekoliko studija dokumentiralo da znanje o ishodu usmjerava pozornost osobe na informacije koje potvrđuju poznatu radnu dijagnozu i uzrokuje da ignorira informacije koje čine druge dijagnoze vjerojatnim.

Pristranost ishoda slična je pristranosti gledanja unatrag jer znanje o ishodu iskrivljuje liječnikovu percepciju problema. Odluka se procjenjuje povoljnijom ako vodi do pozitivnih, a ne do negativnih ishoda, čak i u slučaju da se obje odluke baziraju na jednako valjanim kliničkim procjenama.

Konfirmacijska pristranost očituje se u generiranju radne dijagnoze nakon čega slijedi potraga za dokazima koji potvrđuju tu dijagnozu, što često dovodi do toga da se ne razmotre dovoljno alternativne dijagnostičke mogućnosti. Želja da se potvrdi vlastita radna dijagnoza može dovesti do povećanja neefikasnosti i troškova zbog naručivanja dodatnih laboratorijskih testova koji ne pridonose mogućnosti revidiranja hipoteze. Dodatno, laboratorijski testovi mogu podignuti liječnikovo uvjerenje u točnost radne dijagnoze, a da se istodobno uopće ne poveća njezina točnost.

Efekt okvira pokazuje kako različite reprezentacije problema mogu dovesti do različitih procjena. U jednom istraživanju liječnicima i pacijentima prezentiran je hipotetski scenarij odlučivanja u slučaju karcinoma pluća. U jednom slučaju tretmani su bili opisani u terminima postotka preživljavanja, a u drugom u terminima mortaliteta. Ponuđene su dvije opcije – operacija i zračenje, od kojih zračenje ima veći postotak preživljavanja u prvoj fazi, ali niži nakon 5 godina. Kada su prezentirani postoci preživljavanja, postojala je jasna preferencija operacije, dok su se u drugom slučaju oba tretmana podjednako birala.

U području medicine vrlo je važno razlikovati istraživanja donošenja odluka i rješavanja problema. Istraživanja rješavanja problema naglašavaju: (1) razumijevanje uspješne izvedbe kako je realiziraju eksperti, (2) razumijevanje pro-

cesa donošenja odluka i (3) prepoznavanje konceptualnog znanja koje je ujedno i temelj za donošenje odluka, ali i osnovni faktor koji izaziva pogrešno razumijevanje. To znači da eksperti imaju izrazito adaptivne, ali i nesavršene strategije s pomoću kojih pokušavaju nadići ograničenja u procesiranju informacija. Ovaj je pristup imao velik utjecaj i na kognitivnu znanost, ali i na istraživanja u području umjetne inteligencije dajući okvir i za istraživanje strategija 'ljudskih' rješavača problema i razvoj računalnih modela koji ih mogu (barem u nekim segmentima) oponašati.[13]

Dobar primjer istraživanja rješavanja problema u medicini je istraživanje Josepha i Patela[14] koji su tražili od eksperata i subeksperata (sezonski liječnici koji su radili izvan svog područja specijalizacije) da misle naglas i objasne kliničke podatke o endokrinološkom problemu prezentiranom u sekvencijalnoj formi. To su trebali raditi sekvencu po sekvencu. Rezultati su pokazali da su eksperti generirali točnu radnu dijagnozu vrlo rano u procesu rješavanja problema i posvetili ostalo vrijeme potvrđivanju i profinjavanju dijagnoze objašnjavajući preostale podatke pacijenta. Iako su i subeksperti također došli do ispravne dijagnoze, trebalo im je više vremena do konačne odluke. Glavna razlika se pojavila u teškoćama koje su imali subeksperti u eliminiranju netočnih rješenja. Slična su istraživanja (sa sličnim rezultatima) provedena i u području kardiologije, radiologije, onkologije i intenzivne njege.[15]

U novije vrijeme intenzivno se rabi pristup naturalističkog donošenja odluka[15] koji je fokusiran na okruženje 'realnog svijeta' i postavlja težište na deskriptivnu valjanost modela. Posebno je primjenjivan u domenama zdravstvene zaštite kao što je to anesteziologija, medicina intenzivne njege te telefonska trijaža u hitnim slučajevima. Obilježja donošenja odluka u toj domeni često su u suprotnosti s klasičnom predodžbom o racionalnom, svjesnom i analitičkom ekspertu. Stres, vremenski pritisak i rizik (između ostalih faktora) zahtijevaju razvoj adaptivnih strategija koje su u skladu s ograničenjima pojedine situacije. Dodatno, ove strategije mogu biti produkti pojedinaca ili timova. Primjerice, istraživanje odgovora sestara na pozive hitnoj pomoći dalo je nekoliko obrazaca odgovora koji ovise o stupnju hitnosti. U uvjetima najveće hitnosti, odluke se donose iznimno brzo i obično se temelje na dominantnom simptomu. Drugi se obrazac pojavljuje u uvjetima umjerene hitnosti i uključuje djelomično rješavanje problema – u nešto duljem vremenu traže se informacije i pokušavaju se što više razjasniti. Obrazac koji uključuje svjesno rješavanje problema i planiranje tipičan je za situacije niske hitnosti. Rezultati istraživanja unutar pristupa naturalističkog donošenja odluka u velikoj mjeri pridonose razumijevanju mnogih kompleksnih situacija u području zdravstvene zaštite, što nije bilo ostvarivo u okviru prijašnjih pristupa.

I na kraju, čini se da je mnogo toga napisanog o ekspertnom znanju jedan slavni čovjek, Thomas Alva Edison, uspio jezgrovito izraziti u svojoj znamenitoj uzrečici: *Uspješnost je sazdana od 5% talenta i 95% truda.* No možda se ipak vrijedilo pomučiti i saznati što se sve nalazi u tih 95%.

LITERATURA

1. *Kahneman D*. Judgment and decision making: A personal view. Psychol Sci 1991;2:142–5.
2. *Shanteau J, Weiss DJ, Thomas RP, Pounds JC*. Performance-based assessment of expertise: How to decide if someone is an expert or not. Eur J Operat Res 2002;136:253–63.
3. *Goldberg LR*. Man versus model of man: A rationale, plus some evidence for a method of improving on clinical inferences. Psychol Bull 1970;73:422–32.
4. *Shanteau J*. How much information does an expert use? Is it relevant? Acta Psychol 1992;81:75–86.
5. *Barthelemy JP, Bisdorff R, Coppin G*. Human centered processes and decision support systems. Eur J Oper Res 2002;136:233–52.
6. *Tversky A, Kahneman D*. Judgement under uncertainty. Heuristics and biases. Science 1974;185:1124–31.
7. *Zarevski P*. Psihologija pamćenja i učenja, Jastrebarsko: Naklada Slap; 2002.
8. *Larkin JH, McDermott J, Simon DP, Simon HA*. Models of competence in solving physics problems. Cogn Sci 1980;4:317–45.
9. *Csapo B, Hamers JHM*. Converging aims and diverging means of teaching thinking. U: Hammers JHM, van Luit JEH, Csapo B, ur. Teaching and learning thinking skills. Lisse: Swets and Zetlinger. 1999.
10. *Shanteau J*. Psychological characteristics and strategies of expert decision makers. Acta Psychol 1988;68:203–15.
11. *Wright G, Bogler F*. Expertise and decision support. New York: Plenum Press; 1992.
12. *Gigerenzer G*. The empire of chance: how probability changed science and everyday life. Cambridge: University Press; 1989.
13. *Patel VL, Kaufman DR, Arocha JF*. Emerging paradigms of cognition in medical decision-making. J Biomed Inf 2002;35:52–75.
14. *Joseph GM, Patel VL*. Domain knowledge and hypothesis generation in diagnostic reasoning. Med Dec Mak 1990;10:31–46.
15. *Kushinuk AW*. Complex decision making in intensive care: The role of medical expertise. Dissertation; 2000.
16. *Klein G, Orasau J, Calderwood R, Zsambok CE*. Decision making in action: Models and methods. Nordwood: Ablex; 1993.

* * *

Vijesti
News



Under the Auspices of European Society of Pathology (President: Prof. N. Agnantis) and Academy of Medical Sciences of Croatia (President: Prof. Ž. Reiner)

17th LJUDEVIT JURAK INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON COMPARATIVE PATHOLOGY

Http://www.kbsm.hr/Jurak/symposium.htm
e-mail: juraks@kbsm.hr

SECOND ANNOUNCEMENT AND CALL FOR PAPERS

MAIN TOPIC
ADVANCES IN ONCOPATHOLOGY

JUNE 2–3, 2006, ZAGREB, CROATIA

Pismo uredniku
Letter to the Editor

ŽENSKA MOKRAĆNA CIJEV I ANATOMSKI POTPORNI APARAT ZDJELICE

FEMALE URETHRA AND ANATOMICAL PELVIC SUPPORT

Poštovani gospodine uredniče,

U prosjeku ženska mokraćna cijev mjeri 4 cm od vrata mokraćnog mjehura do vestibuluma vagine. Epitel kojim je obložena postupno se mijenja od prijelaznog do neorožnjeloga višeslojnog pločastog epitela. U mokraćnu cijev otvaraju se mnoge male mukozne žlijezde, od kojih mogu nastati divertikularna proširenja. U distalnom dijelu te se žlijezde grupiraju sa svake strane mokraćne cijevi (Skeneove žlijezde) i prazne se s pomoću dva manja duktusa s jedne i druge strane vanjskog uretralnog meatusa. Debela, krvnim žilama bogata submukoza podupire uretralni epitel i žlijezde. Prema Razu i sur.[1] mukoza i submukoza formiraju jastuk koji značajno pridonosi tlaku zatvaranja mokraćne cijevi. Navedeni slojevi ovisni su o estrogenu i stoga u menopauzi mogu atrofirati, što rezultira stresnom inkontinencijom. Relativno debeli sloj unutrašnjega longitudinalnoga glatkog mišića nastavlja se od mjehura prema vanjskome meatusu, hvatajući se na periuretralno masno i vezivno tkivo. Nasuprot tomu, kod proksimalne muške uretre nije moguće izdiferencirati cirkularni glatki mišićni sfinkter. Umjesto toga, tanki sloj cirkularnoga glatkog mišića obuhvaća longitudinalna mišićna vlakna tijekom cijele duljine uretre. Prema Goslingu[2] longitudinalni mišići uretre kontrahiraju se koordinirano s detruzorom mokraćnog mjehura, što omogućuje akt mokrenja u žena skraćivanjem i proširenjem uretre.

Poprečnoprugasti uretralni sfinkter čini distalne dvije trećine ženske mokraćne cijevi[3] i sastoji se isključivo od finih sporokontrahirajućih vlakana tipa I okruženih obilnim kolagenim tkivom. Proksimalno formirani potpuni prsten oko uretre odgovara zoni najvišeg tlaka zatvaranja uretre. Spuštajući se niz uretru, vlakna se ne sastaju straga, već s lateralnih stijenku uretre prelaze na prednju i latralne stijenke vagine. Kontrakcijom tih vlakana (tzv. kompresor vagine) zatvaraju uretru kompresijom na fiksnu prednju stijenku vagine. U blizini vestibuluma vagine vlakna potpuno okružuju uretru i vaginu formirajući uretrovaginalni sfinkter. Kontrakcija tih mišića zajedno s bulbospongiozusom zatvara urogenitalni hijatus.

Suspenzorni ligament klitorisa (prednji uretralni ligament) i pubouretralni ligamenti (stražnji uretralni ligamenti) formiraju petlju koja pridržava uretru ispod pubične kosti.[4] Poprečnoprugasti uretralni sfinkter ima, kao i u muškaraca, dvostruku somatsku inervaciju preko pudendalnih i pelvičnih somatskih živaca.[5] Nađena je oskudna simpatička inervacija, a parasimpatička kolinergična vlakna nađena su duž glatkog mišića. Somatska i autonomna živčana vlakna za uretru putuju duž lateralne stijenke vagine blizu mokraćne cijevi. Tijekom kirurškog zahvata stresne inkontinencije transvaginalnim pristupom, prednju stijenku vagine trebalo bi incidirati u njezinu lateralnom dijelu da bi se izbjegla ta živčana vlakna i prevenirao tip III urinarne inkontinencije.[6]

Pelvična muskulatura i fascija sudjeluju u prevenciji prolapsa urogenitalnih organa kroz hijatus. Tri su funkcionalna podupirača elemenata dna zdjelice:

1. pubovisceralni i perinealni mišići koji čine sfinkter oko urogenitalnog hijatusa;
2. ploča levatora koja čini horizontalni potporanj za mokraćni mjehur, grlo maternice, stražnji dio vagine i rektum; i
3. pelvični ligamentarni aparat zajedno s uterosakralnim ligamentom usidruje organe zdjelice na ploči levatora.[7,8]

Muskulatura zdjelice se kontrahira tonički, djelujući suprotno gravitacijskoj sili. Kao odgovor na stres kontrahira se levator anusa zatvarajući urogenitalni hijatus i povećavajući anteroposteriornu duljinu ploče levatora. Povišeni intraabdominalni tlak gura organe zdjelice prema dolje na fiksnu ploču levatora zatvarajući vaginu poput poklopca ventila.

Pelvična i perinealna muskulatura ima najvažniju ulogu u podupiranju organa zdjelice. Oštećenje perineuma tijekom poroda slabi urogenitalni sfinkter i time povećava urogenitalni hijatus i erodira ploču levatora. Proces starenja i porođajne traume djelomično denerviraju i slabe levator anusa.[9] S potpunim slabljenjem mišićne potporne funkcije intraabdominalni tlak isteže i trga pelvičnu fasciju, zbog čega kirurški postupci kod stresne inkontinencije koji učvršćuju samo pelvičnu fasciju – iako u početku uspješni, s vremenom ne daju očekivane rezultate.[10] Korekcija izoliranoga pelvičnog defekta (npr. cistocele) otkriva druge pelvične defekte (npr. enterocele i rektocele) i stoga je važno u slučaju korekcije pelvičnog prolapsa učiniti korekciju svih komponenti anatomskoga potpornog aparata zdjelice.[7,8]

Dr. sc. Silvio Altarac, dr. med.
znanstveni suradnik
Urološki odjel opće bolnice Zabok

LITERATURA

1. *Raz S, Caine M, Zeigler M.* The vascular component in the production of intraurethral pressure. J Urol 1972;108:93–6.
2. *Gosling JA.* The structure of the bladder and urethra in relation to function. Urol Clin North Am 1979;6:31–8.
3. *Oelrich TM.* The striated urogenital sphincter muscle in the female. Anat Rec 1983;205:223–32.
4. *Zacharin RF.* The suspensory mechanism of the female urethra. J Anat (Lond) 1963;97:423–7.
5. *Borirakchanyavat S, Aboseif SR, Carroll PR i sur.* Continence mechanism of the isolated female urethra: An anatomical study of the intrapelvic somatic nerves. J Urol 1997;158:822–6.
6. *Ball TP, Teichman JMH, Sharkey FE i sur.* Terminal nerve distribution to the urethra and bladder neck: Considerations in the management of stress urinary incontinence. J Urol 1997;158:827–9.
7. *Zacharin RF.* Pelvic floor anatomy and the surgery of pulsion enterocele. New York: Springer-Verlag; 1985.
8. *DeLancey JOL.* Anatomy and biomechanics of genital prolapse. Clin Obstet Gynecol 1993;36:897–909.
9. *Snooks SJ, Badenoch DF, Tiptaft RC, Swash M.* Perineal nerve damage in genuine stress urinary incontinence: an electrophysiological study. Br J Urol 1985;57:422–6.
10. *Trockman BA, Leach GE, Hamilton J i sur.* Modified Pereyra bladder neck suspension: 10-year mean followup using outcomes analysis in 125 patients. J Urol 1995;154:1841–7.

Vijesti
News

Hrvatsko dermatovenerološko društvo
Hrvatskoga liječničkog zbora

organizira

TREĆI KONGRES HRVATSKIH DERMATOVENEROLOGA
s međunarodnim sudjelovanjem

Split, 18.—21. svibnja 2006.

KONTAKT OSOBE: Prof. dr. sc. Mihael Skerlev i dr. sc. Branka Marinović
web: www.mef.hr/kongresi/derma; e-mail: kongres-derma@mef.hr
telefon: 01/4552-333; faks: 01/4920-014

KOTIZACIJA ZA SUDIONIKE: 1000,00 kn do 28. veljače 2006.
1500,00 kn od 1. ožujka 2006.

KOTIZACIJA ZA SPECIJALIZANTE: 500,00 kn do 28. veljače 2006.
1000,00 kn od 1. ožujka 2006.

Umirovljenici, članovi HDVD oslobođeni su kotizacije.

* * *

HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR
HRVATSKO DRUŠTVO ZA HIPERTENZIJU

organizira

PRVI HRVATSKI KONGRES O HIPERTENZIJI

Zagreb, 9.—12. studenoga 2006.

ZA DODATNE OBAVIJESTI: Zavod za nefrologiju i arterijsku hipertenziju,
Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb
tel. 01/23-88-271, faks: 01/23-88-592

E-mail: bojan.jelakovic@zg.htnet.hr; web: www.hdh.hr

* * *

MEDICINSKI FAKULTET SVEUČILIŠTA J. J. STROSSMAYERA U OSIJEKU
i
HRVATSKO DRUŠTVO ZA HIPERTENZIJU HLZ-a

organiziraju

MEĐUNARODNI SIMPOZIJ O HIPERTENZIJI

Osijek, 25.—28. kolovoza 2006.

ZA DODATNE OBAVIJESTI: Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, Josipa Huttlera 4, 31 000 Osijek
tel.: 31/512-800, faks: 31/512-833

E-mail: idperic@mefos.hr; web: http://www.congress.mefos.hr

HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR
HRVATSKO DRUŠTVO ZA DEBLJINU

organiziraju

2. HRVATSKI KONGRES O DEBLJINI
s međunarodnim sudjelovanjem

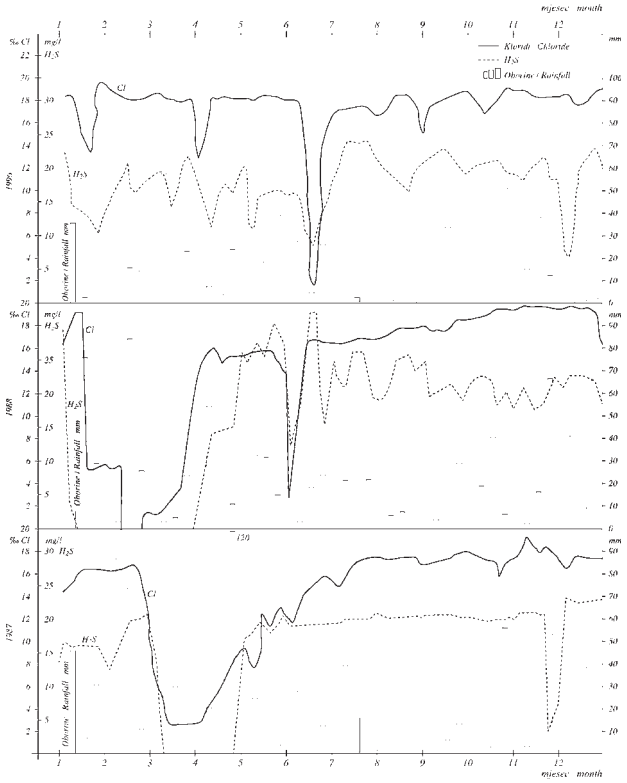
Opatija, Grand hotel »4 Opatijska cvijeta«
7.—9. travnja 2006.

POKROVITELJ: Predsjednik Republike Hrvatske Stipe Mesić
ORGANIZATORI: Hrvatski liječnički zbor, Hrvatsko društvo za debljinu
SUORGANIZATORI: HAMZA
PREDSJEDNIK KONGRESA: Prof. dr. sc. Mirko Koršić FRCP
KOTIZACIJA: Sudionici 500 kuna, specijalizanti 400 kuna, osobe u pratnji i sponzorsko osoblje 300 kuna
INFORMACIJE I PRIJAVE: Nina Kozolić, tel. 01/24 44 333
Bodovanje skupa po pravilniku Hrvatske liječničke komore.

ISPRAVAK

Našom pogreškom je u LV 9–10/2005 iz teksta »Splitsko sumporno ljekovito vrelo« autora N. Štambuk-Giljanović i D. Štambuk izostavljena slika 2 koja prati tekst. Uz ispriku autorima i čitateljima spomenutu sliku objavljujemo u ovom broju.

Glavni urednik



Slika 2. *Klorid i sumporovodik u vodi Splitskih toplica 1987., 1988., 1996. god.*

Figure 2. *Chloride and hydrogen sulphide in the sulphur spring of Split spa 1987, 1988, 1996 year*