# KLINIČKO-PATOLOŠKA OBILJEŽJA MIKROPAPILARNE VARIJANTE UROTELNOG KARCINOMA MOKRAĆNOG MJEHURA

## CLINICOPATHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF MICROPAPILLARY VARIANT OF URINARY BLADDER CARCINOMA

PETRA RADULOVIĆ, IVANA PAVIĆ, ZLATKO MARUŠIĆ, MELITA PERIĆ-BALJA, ARIANA ZNAOR, OGNJEN KRAUS, BOŽO KRUŠLIN*

**Deskriptori:** Urotelni karcinom – dijagnoza, patologija; Mikropapilarni karcinom – dijagnoza, patologija; Mokraćni mjehur, tumori – dijagnoza, patologija

**Sažetak.** Mikropapilarni urotelni karcinom (MUK) je rijetka varijanta urotelnog karcinoma mjehura (UK) koja ima veoma agresivno ponašanje. U ovoj studiji analizirali smo kliničkopatološka obilježja MUK, posebno odnos između patohistološkog stupnja u trenutku otkrivanja bolesti i udjela mikropapilarne komponente (MPK) u pregledanom materijalu za 10 bolesnika koji su liječeni zbog urotelnog karcinoma mjehura u razdoblju od 1. 1. 2004.–30. 6. 2007. u KB Sestre milosrdnice. U promatranom razdoblju bilo je 610 bolesnika s UK mjehura (M:F=456:154), od kojih je 10 imalo MUK. Svi mikropapilarni urotelni karcinomi bili su u invazivnom stadiju bolesti u vrijeme postavljanja dijagnoze. Raspodjela po stadijima bila je 4 T1 (40%) i 6 T2 ( 60%) a udio MPK bio je: u 3 od 4 (75%) T1 tumora manje od 10% MPK, dok je u 5 od 6 (83,3%) T2 tumora bilo više od 50% MPK. MUK je agresivni tumor, obično u uznapredovalom stadiju u vrijeme otkrivanja bolesti, kod kojeg je patološki stadij povezan s udjelom MPK u tumoru.

**Descriptors:** Carcinoma, transitional cell – diagnosis, pathology; Carcinoma, papillary – diagnosis, pathology; Urinary bladder neoplasms – diagnosis, pathology

**Summary.** Micropapillary urothelial carcinoma (MUC) is a rare variant of urinary bladder carcinoma associated with highly aggressive behaviour. The aim of this study was to analyse clinicopathological features of MUC particularly a relationship between pathological stage at presentation and proportion of micropapillary component (MPC) in 10 patients with MUC. In the examined period (January 1st, 2004 – June 30th, 2007) there were 610 patients with urinary bladder cancer (M:F=456:154), while 10 (1.6%) of them were patients with MUC. All MUC were invasive at the time of diagnosis. Stage distribution at presentation was 4 T1 (40%) and 6 T2 (60%) and the percentage of MPC correlated with pathological stage: 3 of 4 (75%) tumors staged T1 had less than 10% of MPC and 5 of 6 (83,3%) tumors staged T2 had more than 50% of MPC. MUC is an aggressive tumor, often in advanced stage of disease at the time of diagnosis, in which the pathological stage is related to the proportion of MPC.

Liječ Vjesn 2008;130:1–3

Mikropapilarni urotelni karcinom mokraćnog mjehura (MUK) koji je prvi put prepoznat i opisan 1994. godine,[1] rijetka je varijanta klasičnog urotelnog karcinoma mokraćnog mjehura čije je obilježje agresivno širenje i obično već visoki stadij prilikom otkrivanja bolesti. Češće se pojavljuje u muškaraca, a prosječna dob pacijenata je nešto viša nego kod klasičnog urotelnog karcinoma. Incidencija nije potpuno poznata, a kreće se od 0,7% do 2,2% svih urotelnih karcinoma.[1–3] Prvi znak bolesti najčešće je makrohematurija, a na cistoskopiji se najčešće prikazuje kao papilarni tumor, iako može rasti i submukozno te se tako ne vidi cistoskopski. Mikroskopski se sastoji od »klasične« urotelne i mikropapilarne komponente (MPK). Smatra se da je proporcija mikropapilarne komponente povezana s prognozom bolesti.[2] Također, MPK je invazivnija i upravo se ona nalazi u regionalnim i udaljenim metastazama. Još ne postoji optimalan način liječenja ovog tumora, a najčešće se nakon transuretralne resekcije (TUR) primjenjuje lokalna intravezikalna terapija BCG (Bacillus Calmete-Guérin) ili BCG u kombinaciji s interferonom alfa-2b.[3,4]

S obzirom na rijetku pojavnost, ali naglašeno agresivniju prirodu mikropapilarne varijante urotelnog karcinoma te već visoki stadij prilikom otkrivanja bolesti ovdje prikazujemo retrospektivnu analizu pacijenata s MUK. Objavljeni radovi upućuju na potrebu ranog i agresivnog liječenja.[3,4]

### Bolesnici i metode

Koristeći se bazom podataka Thanatos u Zavodu za patologiju »Ljudevit Jurak« KB Sestre milosrdnice, u razdoblju od 1. 1. 2004 do 30. 6. 2007. godine, između ukupno 610 pacijenata s dijagnozom urotelnog karcinoma mjehura, pronađeno je 10 bolesnika koji su imali mikropapilarnu varijantu urotelnog karcinoma mokraćnog mjehura.

* **Zavod za patologiju »Ljudevit Jurak«, KB Sestre milosrdnice, Zagreb** (Petra Radulović, dr. med.; Ivana Pavić, dr. med.; Zlatko Marušić, dr. med.; prof. dr. sc. Božo Krušlin, dr. med.); **Klinika za tumore, Zagreb** (Melita Perić-Balja, dr. med.); **Registar za rak, Hrvatski zavod za javno zdravstvo** (doc. dr. sc. Ariana Znaor, dr. med.); **Klinika za urologiju KB Sestre milosrdnice, Zagreb** (prof. dr. sc. Ognjen Kraus, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. B. Krušlin, Zavod za patologiju »Ljudevit Jurak«, KB Sestre milosrdnice, Vinogradska cesta 29, 10 000 Zagreb; E-mail: bkruslin@kbsm.hr

Primljeno 26. studenoga 2007., prihvaćeno 12. veljače 2008.

Tablica 1. *Kliničko-patološka obilježja mikropapilarne varijante urotelnog karcinoma mokraćnog mjehura. MPK – mikropapilarna komponenta: 1 – do 10%, 2 – 10–50%, 3 – više od 50%*

Table 1. *Clinicopathological characteristics of the micropapillary variant of urothelial carcinoma of urinary bladder. MPC – micropapillary component: 1 – up to 10%, 2 – 10–50%, 3 – more than 50%*

| bolesnik<br>patient | dob<br>age | spol<br>sex | % MPK / % MPC | preživljenje<br>survival | cistektomija<br>cystectomy | progresija<br>progression | TNM |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 72 | M | 2 | | ne / no | | T2NXMX |
| 2 | 58 | M | 3 | 4 mj. / 4 months | da / yes | | T2N2MX |
| 3 | 43 | M | 3 | | ne / no | | T2NXMX |
| 4 | 89 | M | 3 | 12 mj. / 12 months | ne / no | | T2NXMX |
| 5 | 74 | M | 3 | | da / yes | | T2NXMX |
| | | | | 9 mj. / 9 months | viši stadij<br>higher stage | | T3N2MX |
| 6 | 80 | M | 1 | | ne / no | | T1NXMX |
| 7 | 76 | F | 3 | | ne / no | | T2NXMX |
| 8 | 73 | M | 1 | | ne / no | da / yes | T1NXMX |
| | | | | | | nakon 10 mj.<br>after 10 months | T2NXMX |
| 9 | 72 | M | 3 | 7 dana / 7 days | ne / no | | T1NXMX |
| 10 | 86 | F | 1 | | ne / no | | T1NXMX |

Primljeni materijal, tkivo tumora mjehura, fiksiran je u 10%-tnom formalinu, proveden kroz postupak dehidracije u uzlaznom redu alkohola te prožet parafinom. Prožeto je tkivo zatim uklopljeno u parafinske kocke te je rezano na mikrotomu i bojeno rutinskim bojenjem hemalaun-eozinom. Mikroskopski je, semikvantitativnom metodom, određen postotak mikropapilarne komponente u primljenom i pregledanom materijalu tumorskog tkiva. Udio mikropapilarne komponente u primljenom i pregledanom materijalu tumorskog tkiva bodovan je prema Samaratungi i Khoou[2] s 1 za <10%, 2 za 10–50% te s 3 za >50%. Podaci za praćenje preživljenja pacijenata s MUK bili su manjkavi, a dobiveni su za samo 4 pacijenta iz nacionalnog Registra za rak.

## Rezultati

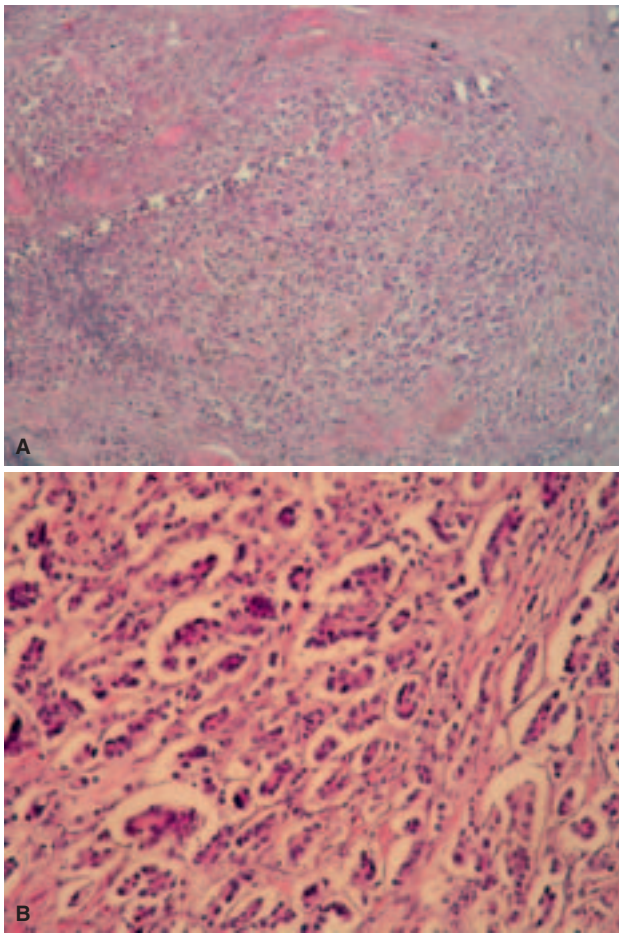
U promatranom razdoblju bilo je ukupno 610 pacijenata s urotelnim karcinomom mjehura, Tumor se češće pojavljuje u muškaraca (456 odnosno 74,8%) negoli u žena (154, tj. 25,2%). Prosječna dob muškaraca bila je 66,7 godina, a žena 68,6 godina. Od ukupnog broja pacijenata u promatranom razdoblju, njih 10 (1,6%) imalo je mikropapilarnu varijantu urotelnog karcinoma mjehura (M:Ž=8:2), s prosječnom dobi muškaraca 70 godina, a žena 81 godinu.

Svi bolesnici s mikropapilarnom varijantom urotelnog karcinoma mjehura bili su u invazivnom stadiju u trenutku otkrivanja bolesti, što znači da tumorske stanice više nisu bile ograničene samo na sluznicu, već su probile bazalnu membranu i proširile se u submukozu (PT1) ili su zahvatile i mišićni sloj stijenke mokraćnog mjehura (PT2). Prema patohistološkom stupnju bolesti, 4 bolesnika imala su tumor u stadiju T1 (40%), a 6 u stadiju T2 (60%). Udio mikropapilarne komponente bio je povezan s patološkim stadijem u trenutku otkrivanja bolesti te je za 3 od 4 (75%) bolesnika u stadiju T1 iznosio manje od 10%, a za 5 od 6 (83,3%) bolesnika u stadiju T2 više od 50%. Kod svih 10 bolesnika s MUK prvo je učinjena transuretralna resekcija (TUR), a zatim je kod 3 (30%) učinjena i radikalna cistektomija. Uspoređujući to s udjelom cistektomiranih pacijenata s »klasičnim« oblikom urotelnog karcinoma, vidimo da je radikalna cistektomija učinjena kod njih 28 (4,6%) od 600. Među tri cistektomirana pacijenta s MUK dvoje je imalo zahvaćene regionalne limfne čvorove. Za četvero bolesnika prikupljeni su podaci o preživljenju. Troje bolesnika živo je nakon 4–12 mjeseci, jedan je preminuo, a kod jednoga je bolest nakon 12 mjeseci progredirala iz stadija T1 u stadij T2 (tablica 1.).

## Rasprava

U literaturi se mikropapilarna varijanta urotelnog karcinoma mjehura opisuje kao rijetka inačica urotelnog karcinoma, često već u uznapredovalom stadiju u trenutku otkrivanja bolesti.[2] Općenito postoji međusobna povezanost između patohistološkog stupnja i stadija tumora, tako što je većina dobro i umjereno diferenciranih tumora površinska, dok je većina slabo diferenciranih s invazijom u mišićni dio stijenke. MUK je češće invazivan, s invazijom lamine proprije i infiltracijom mišićnog sloja stijenke mjehura. Građen je jednim dijelom od »klasičnih« urotelnih stanica, a dijelom od sitnih papilarnih formacija i malih gnijezda neoplastičnih stanica uz izražene peritumorske pukotine[5] (slika 1. A i B). U početku se mislilo da su te pukotine limfokapilarna invazija, međutim imunohistokemijskim bojenjem s CD31 nije se dokazalo postojanje endotelnih stanica koje bi reagirale s vaskularnim markerima.[6] Acs i sur. dokazali su povezanost opsežnih retrakcijskih pukotina s veličinom, histološkim tipom i stupnjem zrelosti te limfovaskularnom invazijom i metastazama u regionalne limfne čvorove kod karcinoma dojke. Nadalje smatraju da su opsežne retrakcijske pukotine značajno povezane s ukupnim doživljenjem i doživljenjem bez bolesti kod bolesnica s invazivnim duktalnim karcinomom dojke.[5]

Mikropapilarna arhitektura prepoznata je u različitim tumorima: jajniku, endometriju, dojci, plućima, i vrlo je često povezana s visokim stadijem u trenutku otkrivanja bolesti i daljim agresivnim tijekom te lošijom prognozom.[7] Maranchie i sur.[6] opisuju dva slučaja kod kojih se mikropapilarni karcinom širio lokalno, unutar lamine proprije, a ispod područja normalne mukoze te nakon toga dužinom fibrovaskularnih ureteralnih ovojnica sve do bubrega. Takvo agresivno širenje razlikuje se od rasta i širenja »klasičnog« urotelnog karcinoma. MUK koji se tako širi ispod mukoze nije dostupan vizualizaciji prilikom cistoskopije i neće davati odljuštene maligne stanice koje bi se mogle identificirati citološkom analizom urina. Dominici i sur.[8] prikazali su pacijenta kod kojeg su kutane metastaze bile prva klinička manifestacija mikropapilarnog urotelnog karcinoma mjehura.




Slika 1. *Mikropapilarna varijanta urotelnog karcinoma mjehura. A – HE, 40×. B – HE, 200×.*

Figure 1. *Micropapillary variant of urinary bladder carcinoma. A – HE, 40×. B – HE, 200×.*

Samaratunga i Khoo[2] našli su da udio mikropapilarne komponente u radikalno cistektomiranih pacijenata odgovara patološkom stadiju tumora i prognozi, što je bio slučaj i u našem istraživanju. Također u prilog njegovoj agresivnosti govori i veći udio radikalnih cistektomija učinjenih kod mikropapilarne varijante nego kod »klasičnih« urotelnih karcinoma mjehura. Kako je MUK relativno nedavno opisana varijanta, još uvijek ne postoji standardni način liječenja, pa se primjenjuju metode kao i kod liječenja klasičnog urotelnog karcinoma mjehura. Može se pretpostaviti da su opisane karakteristke mikropapilarne varijante karcinoma mjehura i navedene sposobnosti submukoznog širenja uzrok relativno slabom odgovoru na lokalno liječenje. Kamat i sur.[4] opisuju da je u bolesnika kod kojih u trenutku postavljanja dijagnoze tumor još nije invazivan, tj. nije probio bazalnu membranu i prošao u laminu propriju sluznice, preživljenje bilo znatno bolje. Od ukupno 55 pacijenata koji su imali neinvazivni operabilni karcinom, 23 ih je primalo neoadjuvantnu kemoterapiju i 5-godišnje doživljenje bilo im je 32%, dok su pacijenti inicijalno liječeni cistektomijom imali petogodišnje doživljenje 71%.

Pojedini autori smatraju da su karcinomi urotela niskog stupnja, kao i karcinomi urotela visokog stupnja, različita podrijetla, što podupiru molekularne i citogenetičke analize. U karcinoma urotela niskog stupnja nađen je nedostatak jednog ili više supresorskih gena na kromosomu 9q, dok su već u početnom razvoju karcinoma urotela visokog stupnja utvrđene abnormalnosti na kromosomu 16p te postojanje p53. Budući da i MUK ima karakteristike invazivnog urotelnog karcinoma, očekivalo bi se da postoje mutacije na tumor-supresorskom genu p53, no Maranchie i sur.[6] nisu pronašli takve mutacije. Isti autori smatraju da bi adhezijske molekule kao E-kaderini i katenini, koji su transmembranski glikoproteini važni za intercelularnu adheziju ovisnu o kalciju pri čijoj smanjenoj ekspresiji dolazi do disperzije stanica, dediferencijacije i vjerojatno invazivnog potencijala, mogli imati ulogu u načinu širenja MUK-a. Kuroda i sur.[9] potvrdili su imunohistokemijskim metodama da invazivni mikropapilarni karcinom mjehura pokazuje pozitivitet na citokeratin 7 i 9 te CEA i CA-125, što upućuje na to da mikropapilarni karcinom dijeli karakteristike urotelnog karcinoma i adenokarcinoma.

Zbog rijetke pojavnosti i obilježja koja utječu na klinički tijek i prognozu mikropapilarne varijante urotelnog karcinoma najnovija istraživanja upućuju na potrebu rane invazivne terapije, dok se za praćenje pacijenata kod kojih nije učinjena cistektomija preporučuju dublje kontrolne biopsije. Budući da postoji povezanost između udjela mikropapilarne komponente i patohistološkog stupnja bolesti kod MUK-a, što je posljedično povezano i s prognozom bolesti, preporuča se razmatranje novih oblika terapije takvih karcinoma i češće praćenje pacijenata. Zbog vrlo malog broja pacijenata s mikropapilarnim urotelnim karcinomom potrebno je i dalje prikupljati podatke te intenzivnije pratiti pacijente u svrhu dobivanja kvalitetnijih podataka o mogućnostima liječenja i preživljavanju.

## LITERATURA

1. *Amin MB, Ro JY, el-Sharkawy T i sur.* Micropapillary variant of transitional cell carcinoma of the urinary bladder: histologic pattern resembling ovarian papilary serous carcinoma. Am J Surg Pathol 1994;18: 1224–32
2. *Samaratunga H, Khoo K.* Micropapillary variant of urothelial carcinoma of the urinary bladder; a clinicopathological and immunohistochemical study. Histopathology 2004;45:55–64.
3. *Eble JN, Sauter G, Epstein JI i sur.* (ur.): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon: IARC Press; 2004.
4. *Kamat AM, Gee JR, Dinney CPN i sur.* The case for early cystectomy in the treatment of nonmuscle invasive micropapillary bladder carcinoma. J Urol 2006;175:881–5.
5. *Acs G, Dumoff KL, Solin LJ i sur.* Extensive retraction artifact correlates with lymphatic invasion and nodal metastasis and predicts poor outcome in early stage breast carcinoma. Am J Surg Path 2007;31:124–40.
6. *Maranchie JK, Bouyones BT, Zhang PL i sur.* Clinical and pathological characteristics of micropapillary transitional cell carcinoma: a highly aggressive variant. J Urol 2000;163:748–51.
7. *Leniček T, Szerda F, Demirović A i sur.* Pleomorphic ductal carcinoma of the breast with predominant micropapillary features. Pathol Int 2007; 57:694–7.
8. *Dominic A, Nesi G, Mondaini N i sur.* Skin involvement from micropapillary bladder carcinoma as the first clinical manifestation of metastatic disease. Urol Int 2001;67:173–4.
9. *Kuroda N, Tamura M, Ohara M i sur.* Invasive micropillary carcinoma of the urinary bladder: an immunohistochemical study of neoplastic and stromal cells. J Urol 2006;13:1015–18.

# PRENATALNA GENOTIPIZACIJA RHD-LOKUSA S POMOĆU LANČANE REAKCIJE POLIMERAZOM U FETUSA S RIZIKOM OD HEMOLITIČKE BOLESTI

## PRENATAL GENOTYPING OF THE RHD LOCUS BY POLYMERASE CHAIN REACTION IN FETUS AT RISK OF HEMOLYTIC DISEASE

BERIVOJ MIŠKOVIĆ, FEODORA STIPOLJEV, ITA HADŽISEJDIĆ, BLAŽENKA GRAHOVAC*

**Deskriptori:** Rh-HR sustav krvnih grupa – genetika; Plodova voda – citologija; DNK – izolacija; Lančana reakcija polimerazom; Prenatalna dijagnoza; Rh izoimunizacija – komplikacije; Anemija – dijagnoza; Fetusne bolesti – dijagnoza

**Sažetak.** Suvremeni način zbrinjavanja Rh-aloimunizacije podrazumijeva ranu dijagnozu RhD-statusa ploda i točnu procjenu stupnja fetalne anemije uz minimalnu uporabu invazivnih dijagnostičkih i terapijskih postupaka. Stupanj fetalne anemije može se precizno odrediti s pomoću doplerske tehnike, a dijagnoza fetalnog RhD-genotipa postavlja se analizom stanica plodne vode ili fetalne DNA iz plazme RhD-negativnih majki metodom lančane reakcije polimerazom (PCR). Premda se prenatalna dijagnoza RhD-genotipa iz stanica plodne vode s pomoću metode PCR u razvijenim zemljama rutinski primjenjuje već desetak godina, u Hrvatskoj donedavno nije postojala takva mogućnost. Zbog nekorištenja opisane tehnike donedavno je u Hrvatskoj postojao neadekvatan pristup pacijenticama koji se očitovao u nepotrebnim i nesvrhovitim kontrolama, laboratorijskim testiranjima, amniocentezama i kordocentezama. U ovom radu detaljno opisujemo prvi slučaj prenatalne dijagnoze fetalnog RhD-genotipa analizom DNA izolirane iz stanica plodne vode s pomoću lančane reakcije polimerazom (PCR).

**Descriptors:** Rh_HR blood-group system – genetics; Amniotic fluid – cytology; DNA – isolation and purification; Polymerase chain reaction; Prenatal diagnosis; Rh isoimmunization – complications; Anemia – diagnosis; Fetal diseases – diagnosis

**Summary.** Modern management of Rh alloimmunization includes early diagnosis of fetal RhD genotype, precise assessment of the severity of fetal anemia and the use of minimal number of invasive diagnostic and therapeutic procedures. The severity of fetal anemia can be assessed by Doppler ultrasound, while fetal RhD genotype is determined from the amniotic cells or fetal DNA extracted from the mother's serum by polymerase chain reaction (PCR). Although prenatal RhD genotype diagnostic techniques have been used in developed countries more than 10 years, they have not been available in Croatia until recently. As a consequence of unavailability of these techniques in Croatia there has been inadequate approach to the patient, in whom inappropriate and unnecessary visits, amniocentesis, cordocentesis and laboratory tests were performed. Therefore, we describe the first case of successful prenatal diagnosis of fetal RhD genotype by PCR analysis of DNA extracted from amniotic fluid cells.

Liječ Vjesn 2008;130:4–6

Aloimunizacija na eritrocitne antigene posljedica je imunosnog odgovora majke na eritrocitne antigene ploda koje je plod naslijedio od oca. U kliničkoj praksi najčešće susrećemo senzibilizaciju na Rhesus (Rh) antigene skupine D, C/c i E/e. Uz navedene postoji i niz takozvanih neredovitih antigena (engl. *irregular antigens*) koji, izuzev Kellov antigen, mogu izazvati samo blaži oblik aloimunizacije. Klinički najvažniji i najčešći uzročnik aloimunizacije na eritrocitne antigene je RhD-antigen, a težina bolesti izazvane aloimunizacijom kreće se od klinički neuočljivog oblika pri rođenju do fetalnog hidropsa i intrauterine smrti ploda ako se bolest ne liječi.

Suvremeni način zbrinjavanja Rh aloimunizacije podrazumijeva smanjenje invazivnih dijagnostičkih i terapijskih procedura (amniocenteza, kordocenteza i intrauterinih transfuzija) na što manji broj. Zbog toga je nužno što ranije odrediti RhD-status ploda i točno procijeniti težinu fetalne anemije. Danas se s pomoću doplerske tehnike i mjerenjem vršne brzine protoka krvi kroz središnju moždanu arteriju može precizno odrediti težina fetalne anemije ploda.[1] Za dijagnozu fetalnog RhD-genotipa rabi se metoda lančane reakcije polimerazom (PCR). Dijagnoza se može postaviti DNA-analizom stanica plodne vode ili izravno, analizom fetalne DNA koja se dobije izoliranjem i umnožavanjem iz plazme RhD-negativnih majki.[2,3]

Temelj prenatalne dijagnostike Rh-aloimunizacije je molekularna analiza RhD i RhCcEe-gena. Rh-lokus na prvom kromosomu sadržava dva visokohomologna, premda različita gena: RhD i RhCcEe. Rh-pozitivne osobe imaju jedan ili dva RhD i dva RhCcEe-gena, dok RhD-negativne osobe imaju dva RhCcEe-gena, ali nemaju gen RhD.[4] Dva Rh-gena imaju gotovo homologni slijed nukleotida (razlika u 5% slijeda), sastoje se od 10 egzona ukupne veličine >75 kb i oba kodiraju peptide od 417 aminokiselina. Razlike u slijedu nukleotida između RhD i RhCcEe-gena koriste se u genotipizaciji da bi se utvrdilo postoji li RhD-gen. Utvrđivanje prisutnosti RhD-gena s pomoću PCR-metode temelji se na pronalaženju strukturnih razlika u intronu 4 – deleciji od 600 parova baza koliko je kraća intronska sekvenca RhD-gena u odnosu na RhCcEe-gen, te razlike u nuk-

* **Klinika za ginekologiju i porodništvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Opća bolnica »Sveti Duh«, Zagreb** (prim. mr. sc. Berivoj Mišković, dr. med.), **Zavod za patologiju, citologiju i citogenetiku Opće bolnice Sveti Duh, Zagreb** (dr. sc. Feodora Stipoljev, dr. med.), **Zavod za patologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci, Rijeka** (mr. sc. Ita Hadžisejdić, dr. med.; prof. dr. sc. Blaženka Grahovac, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prim. mr. sc. B. Mišković, Klinika za ginekologiju i porodništvo, Opća bolnica Sveti Duh, Sveti Duh 64, 10 000 Zagreb, berivoj.miskovic@gmail.com

Primljeno 27. veljače 2007., prihvaćeno 29. studenoga 2007.

leotidnim sekvencama egzona 3 i egzona 10 koje su specifične za RhD-gen, dok je sekvenca egzona 7 zajednička za oba gena i služi kao pozitivna kontrola uspješnosti PCR-metode.[2,5,6]

U Hrvatskoj se do sada nije prenatalno određivao RhD-genotip ploda PCR-metodom. Dijagnoza bi izostajala ili bi se, u najboljem slučaju, RhD-ploda odredio s pomoću kordocenteze u drugom tromjesečju trudnoće. U ovom radu želimo izvijestiti o prvom slučaju prenatalne dijagnoze RhD-genotipa ploda iz stanica plodne vode metodom lančane reakcije polimerazom u Hrvatskoj te skrenuti pozornost na njegovo kliničko značenje.

## Prikaz bolesnice

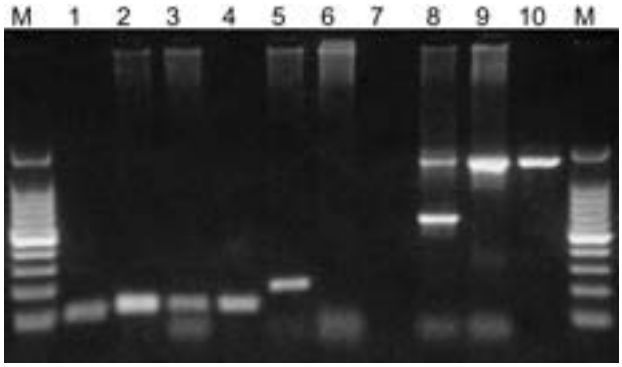
Tridesetšestogodišnja trudnica javila se u 10. tjednu četvrte trudnoće u našu kliniku radi drugog mišljenja. Prethodno joj je, temeljem ishoda treće trudnoće, savjetovan prekid trudnoće. Detaljno su objašnjeni mogući klinički ishodi koji direktno ovise o RhD-nalazu ploda. U tom kontekstu ponuđena je mogućnost prenatalne Rh-genotipizacije ploda. Trudnica je odlučila nastaviti trudnoću.

Pacijentica je imala urednu obiteljsku i osobnu anamnezu, krvnu grupu A, fenotip Cde/ce i bila je RhD-negativna. Otac je imao krvnu grupu 0, fenotip Cde/ce i bio je RhD-pozitivan. Prve dvije trudnoće imale su uredan tijek i završile terminskim, vaginalnim porođajima zdrave muške novorođenčadi. Oba novorođenčeta imala su uredne Apgar indekse. Prvo je novorođenče bilo teško 3350 g, a drugo 3850 g. Nije bilo podataka o primjeni primjerene anti-D-profilakse nakon tih porođaja. U trećoj trudnoći dijagnosticirana je Rh-aloimunizacija na temelju pozitivnog indirektnog antiglobulinskog testa, uz nepoznate podatke o dinamici titra protutijela. Trudnoća je završila u 39. tjednu spontanim, vaginalnim porođajem muškog novorođenčeta težine 3050 g i Apgar indeks 7,8. Nakon rođenja, novorođenče je smješteno u jedinicu intenzivnog liječenja zbog izrazite anemije (eritrociti 1,67 x $10^{12}$/L, hemoglobin 73 g/L, hematokrit 0,20), gdje su učinjene tri eksangvinotransfuzije. Poslijeporođajni tijek bio je kompliciran konvulzijama. Dijete je otpušteno kući 19. dana života. Krvna grupa djeteta bila je 0, RhD-pozitivna.

U 17. tjednu ove trudnoće učinjena je amniocenteza, a iz stanica plodne vode izolirana je i umnožena DNA s pomoću metode PCR. Kakvoća i količina izolirane DNA provjerila se umnožavanjem betaglobinskoga gena. U sklopu genotipizacije RhD/RhCcEe, gen RhD selektivno se pokušao umnožiti s pomoću početnica (engl. *primers*) specifičnih za taj gen (tablica 1). Taj se postupak temeljio na razlici u nukleotidnom slijedu između gena RhD i RhCcEe u egzonu 10, razlici u veličini introna 4 i umnožavanju gena RhD u egzonu 7.[2,5,6] PCR-produkti obojeni etidijevim bromidom prikazani su na 1,5%-tnom agaroznom gelu u usporedbi s molekularnim biljegom od 10 do 2000 parova baza (pb), veličine pojedinačnih pruga DNA od 100 pb (Takara, Japan) (slika 1).

Tablica 1. *Početnice korištene kod Rh-genotipizacije*
Table 1. *Primers used for Rh genotyping*

| Početnica<br>Primer | Gen<br>Gene | Egzon<br>Exon | Nukleotidni slijed<br>Nucleotide sequence |
|---|---|---|---|
| A1 | RhCcEe | 7 | TGTGTTGTAACCGAGTGCTG |
| A2 | RhCcEe | 7 | ATTGCCGTTCCAGACAGTAT |
| A3 | RhD | 10 | TTAAGCAAAAGCATCCAAGA |
| A4 | RhD | 10 | AATAAATGGTGAGATTCTCCTC |
| A9 (intron 4) | RhD | 4 | ACGATACCCAGTTTGTCT |
| A6 (intron 4) | RhD | 5 | TGACCCTGAGATGGCTGT |




Slika 1. *Analiza RhD i RhCcEe-gena u uzorcima DNA oca, majke i plodne vode s pomoću lančane reakcije polimerazom. Majka fetusa bila je RhD-negativna, a otac RhD-pozitivan. Značenje pruga: M = molekularni biljeg s prugama DNA u razmaku od po 100pb; 1 = β-globin u plodnoj vodi, 110 pb (+); 2 = otac, egzon 7 RhCcEe-gena, 129 pb (+); 3 = majka, egzon 7 RhCcEe-gena, 129 pb (+); 4 = plodna voda, egzon 7 RhCcEe-gena, 129 pb (+); 5 = otac, egzon 10 RhD-gena, 193 pb (+); 6 = majka, egzon 10 RhD-gena, 193 pb (–); 7 = plodna voda, egzon 10 RhD-gena, 193 pb (–); 8 = otac, intron 4 RhD-gena, 600 pb (+) i RhCcEe-gena, 1200 pb (+); 9 = majka, intron 4 RhD-gena 600 pb (–) i RhCcEe-gena, 1200 pb (+); 10 = plodna voda, intron 4 RhD-gena, 600 pb (–) i RhCcEe-gena, 1200 pb (+)*

Figure 1. *Polymerase chain reaction (PCR) bands obtained in DNA samples from father, mother and amniocytes during Rh genotyping of the fourth fetus. The mother was RhD negative, and the father was RhD positive. DNA ladder bands: M = 100-bp DNA ladder, 1 = amniocyte sample β globin 110 bp (+), 2 = father-exon 7 RhCcEe gene 129 bp (+), 3 = mother-exon 7 RhCcEe gene 129 bp (+), 4 = amniocyte sample-exon 7 RhCcEe gene 129bp (+), 5 = father-exon 10 RhD gene 193 bp (+), 6 = mother-exon 10 RhD gene193 bp(–), 7 = amniocyte sample – exon 10 RhD gene193 bp (–), 8 = father-intron 4 RhD gene 600 bp (+) and RhCcEe gene1200 bp (+), 9 = mother-intron 4 RhD gene 600 bp (–) and RhCcEe gene 1200 bp (+), 10 = amniocyte sample – intron 4 RhD gene 600 bp (–) and RhCcEe gene 1200 bp (+)*

Na temelju učinjene analize RhD-gena postavljena je dijagnoza RhD-negativnog ploda. Citogenetskom analizom plodne vode dobiven je uredan muški kariogram (46XY). Preostali dio trudnoće protekao je uredno. Indirektni antiglobulinski test bio je pozitivan, a titar antitijela negativan. Budući da je plod bio RhD-negativan, nije došlo do kritičnog porasta količine antitijela koji bi rezultirao pozitivnim titrom. U 40. tjednu trudnoće trudnica je spontanim, vaginalnim porođajem rodila muško dijete, teško 4000 g i urednih Apgar indeksa. Krvna grupa djeteta nakon rođenja bila je 0, RhD-negativna, fenotipa Cde/ce. Dijete je imalo urednu crvenu krvnu sliku i fiziološku hiperbilirubinemiju koja je liječena fototerapijom i infuzijama te je otpušteno kući 5. dana poslije rođenja.

## Rasprava i zaključci

Benet i suradnici[2] prvi su 1993. godine uspješno utvrdili Rh-genotip analizom stanica plodne vode s pomoću metode PCR na nizu od 15 plodova. Kad su nalaze fetalnog genotipa usporedili s fetalnim fenotipom, koji se određuje serološkom analizom RhD-antigena fetalnih eritrocita iz krvi uzete kordocentezom, pronašli su potpunu podudarnost. Danas je amniocenteza prihvaćena kao primarni postupak u određivanju fetalnoga genotipa, budući da je kordocenteza složeniji zahvat i nosi višestruko veći rizik od gubitka ploda. Biopsija korionskih resica bila bi optimalan izbor jer bi se dijagnoza fetalnog RhD-genotipa mogla postaviti najranije.

No, zbog jakih fetomaternalnih krvarenja koje izaziva i posljedičnog porasta maternalnog titra antitijela treba se izbjegavati.[7] Iz istih razloga, prilikom izvođenja amniocenteze, valja izbjegavati prolaz igle kroz posteljicu.

Indikacija za amniocentezu postavlja se na osnovi utvrđivanja zigotnosti RhD-lokusa oca. U rutinskoj kliničkoj praksi ona se utvrđuje na osnovi očeva serološkog statusa (očev RhC/c i E/e-fenotip), rasne pripadnosti oca (zbog smanjene pojavnosti RhD-gena u populacijama koje nisu europskog podrijetla) te Rh-statusa njegove prethodno rođene djece.[8] Ako je otac Rh-pozitivan homozigot, plod će također biti Rh-pozitivan, što zahtijeva daljnji nadzor trudnoće. Ako je otac Rh-pozitivan heterozigot, indicirana je amniocenteza da bi se utvrdilo je li plod Rh-negativan, za što postoji 50% šanse. Ako je plod Rh-negativan, majčina protutijela neće imati nikakvog utjecaja na plod te nije potrebno provoditi daljnju dijagnostičku obradu majke i ploda. Nadamo se da će se u skoroj budućnosti zigotnost RhD-lokusa oca određivati PCR-metodom, a ne serološki kao do sada.

Jedno opsežno ispitivanje od 347 slučajeva pokazalo je da točnost utvrđivanja RhD-statusa s pomoću analize stanica plodne vode metodom PCR iznosi 99,7%.[9] Po mišljenju nekih autora, kad se opisanim postupkom utvrdi Rh-negativan status, nije potreban daljnji nadzor ploda.[10] Međutim, opisano je nepodudaranje fetalnoga genotipa i fenotipa nakon amniocenteze u 1,5% slučajeva.[11] Takvo neslaganje može biti prouzročeno pogrešno navedenim očinstvom, ali i genskim preuređenjem RhD-lokusa oca koje se javlja u oko 2% slučajeva.[4,11] Da bi se isključilo takvo neslaganje, preporučuje se provjera očeve krvi PCR-metodom s istim početnicama koje su se rabile u analizi stanica plodne vode. Ako očinstvo nije poznato ili otac djeteta nije dostupan, mogućnost lažno negativnog nalaza može se provjeriti serijskim određivanjem titra antitijela. Naime, ako je plod stvarno Rh-negativan, onda je mogućnost neznatnog porasta titra zbog anamnestičke reakcije samo 2%. Ako se zabilježi višestruki porast titra, onda se mora provjeriti točnost RhD-negativnog rezultata koji je dobiven PCR-analizom stanica plodne vode. Tada je najsvrhovitije učiniti kordocentezu i utvrditi RhD-status ploda s pomoću seroloških ispitivanja, ili ponoviti amniocentezu i analizu stanica plodne vode.

Posljednjih godina u nekim se europskim centrima provodi neinvazivna prenatalna RhD-genotipizacija ploda s pomoću izoliranja i umnožavanja fetalne DNA iz plazme Rh-negativnih majki, što je metoda s potvrđeno visokom osjetljivošću i specifičnošću.[2,12,13] Prema Danielsu,[14] točnost te metode je između 90% i 100%. Mogućnost lažno negativnih nalaza postoji ako se uzorci uzimaju u prvom tromjesečju trudnoće, vjerojatno zato što je količina fetalne DNA koja tada postoji vrlo mala.[12,14]

Smatramo da bi opisanu tehniku utvrđivanja fetalnog RhD-genotipa trebalo uvesti u sve tercijarne centre u Hrvatskoj s ciljem da postane sastavni dio budućeg postupka. Pravovremena prenatalna dijagnoza RhD-negativnog ploda eliminirat će nepotrebne kontrole i laboratorijska testiranja trudnice te nesvrhovite amniocenteze i kordocenteze. Štoviše, u skoroj budućnosti očekujemo da se u Hrvatskoj uvede tehnika fetalne RhD-genotipizacije izravno iz seruma majki.

## LITERATURA


1. *Mari G, Deter RL, Carpenter RL i sur.* Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. N Engl J Med 2000;342:9–14.
2. *Bennett PR, Le Van Kim C, Colin Y i sur.* Prenatal determination of fetal RhD type by DNA amplification. N Engl J Med 1993;329:607–10.
3. *Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF i sur.* Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. Lancet 1997;350:485–7.
4. *Colin Y, Cherif-Zahar B, Le Van Kim C, Taynal V, Cherrier C, Cartron JP.* Genetic basis of RhD-positive and RhD-negative blood group polymorphism as determined by Southern analysis. Blood 1991;78:2747–52.
5. *Hromadnikova I, Vechetova L, Vesela K i sur.* Non- invasive fetal RhD exon 7 and 10 genotyping using real-time PCR testing of fetal DNA in maternal plasma. Fetal Diagn Ther 2005;20(4):275–80.
6. *Clausen FB, Krog GR, Rieneck K i sur.* Reliable test for prenatal prediction of fetal RhD type using maternal plasma from RhD negative women. Prenat Diagn 2005;25(11):1040–4.
7. *Moise KJ Jr, Carpenter RJ Jr.* Chorionic villus sampling for Rh typing: Clinical implications (letter). Am J Obstet Gynecol 1993;168:1002–3.
8. *Kanter MH.* Derivation of new mathematic formulas for determining whether a D-positive father is heterozygous or homozygous for the D antigen. Am J Obstet Gynecol 1992;166:61–3.
9. *Dildy GA, Jackson GM, Ward K.* Determination of fetal RhD status from uncultured amniocytes. Obstet Gynecol 1996;88:207–10.
10. *Cotorruela C, Biondi C, Garcia Borras C, Di Monaco R, Racca A.* Early detection of RhD status in pregnancies at risk of hemolytic disease of the newborn. Clin Exp Med 2002;2:77–81.
11. *Van der Ceyver IB, Moise Kj Jr.* Fetal Rh D typing by polymerase chain reaction in pregnancies complicated by rhesus alloimmunisation. Obstet Gynecol 1996;88:1061–7.
12. *Lo YM, Hjelm NM, Fidler C i sur.* Prenatal diagnosis of fetal RhD status by molecular analysis of maternal plasma. N Engl J Med 1998;339: 1734–8.
13. *Faas BH, Beuling EA, Christiaens GC, von dem Borne AE, van der Schoot CE.* Detection of fetal RhD specific sequences in maternal plasma. Lancet 1998;352:1196.
14. *Daniels G, Finning K, Martin P, Soothill P.* Fetal blood group genotyping from DNA from maternal plasma: an important advance in the management and prevention of haemolytic disease of the fetus and newborn. Vox Sang 2004;87:225–32.

# LIJEČENJE HALUKSA VALGUSA U KLINICI ZA ORTOPEDIJU U RAZDOBLJU OD 1981. DO 2000. GODINE

## SURGICAL TREATMENT OF HALLUX VALGUS DEFORMITY AT THE DEPARTMENT OF ORTHOPAEDIC SURGERY, ZAGREB SCHOOL OF MEDICINE, IN THE PERIOD 1981–2000

MLADEN MAĐAREVIĆ, ROBERT KOLUNDŽIĆ, IGOR ŠMIGOVEC*

**Deskriptori:** Haluks valgus – kirurgija; Osteotomija – metode

**Sažetak.** Cilj je rada prikazati rezultate operacijskog liječenja deformacije haluks valgus te prikazati smjernice liječenja te deformacije u Klinici za ortopediju. U periodu od 1981. do 2000. godine operirano je 820 bolesnika (788 Ž i 32 M), odnosno 1211 stopala. Dob operiranih bolesnika bila je od 13 do 83 godine. Kriteriji za pojedini zahvat bili su: povećani kut haluksa valgusa, povećani intermetatarzalni kut, artroza metatarzofalengealnog zgloba, bol s medijalne strane metatarzofalangealnog zgloba i estetski razlog. Analizirani su radiološki, klinički i subjektivni nalazi prije i poslije operacije te su klasificirani po Boneyu i McNabu, Helalova modifikacija. Resekcija baze proksimalne falange izvršena je u 250 bolesnika odnosno 402 stopala, od čega je odličnih rezultata bilo 55% slučajeva (221, iznad 60 godina). Distalna korektivna osteotomija prve metatarzalne kosti po Austinu izvršena je kod 312 bolesnika odnosno 429 stopala, od čega je odličnih rezultata bilo 49% (210 stopala, medijan životne dobi je 50 god., medijan kuta haluksa valgusa je 27, medijan prvog intermetatarzalnog kuta je 15). Distalna korektivna osteotomija prve metatarzalne kosti po Mitchellu izvršena je kod 230 bolesnika odnosno 380 stopala, od čega je odličnih rezultata bilo 40% (152 stopala, medijan životne dobi je 24, medijan kuta haluksa valgusa je 26, medijan prvog intermetatarzalnog kuta je 15). Dosadašnji rezultati operacija deformacije haluks valgus u Klinici za ortopediju upućuju nas na potrebu strogog pridržavanja indikacijskih kriterija pri odabiru metode liječenja te pridržavanja smjernica liječenja haluksa valgusa kako bi krajnji rezultat bio odličan.

**Descriptors:** Hallux valgus – surgery; Osteotomy – methods

**Summary.** The aim of this study is to evaluate operative treatment of hallux valgus deformity at the Department of Orthopedic surgery, Zagreb School of Medicine, and present our protocol for the management of hallux valgus deformity. In the time period from 1981 to 2000 operative procedures for hallux valgus deformity were performed on 1211 feet in 820 patients (788 females and 32 males). Criteria for operative treatment were: increased hallux valgus angle (HVA), increased first intermetatarsal angle (IMTA), first metatarsophalangeal joint arthritis, pain and cosmetic reasons. Radiographic observations as well as clinical and subjective evaluation were made preoperatively and after the surgery. Observations were classified using Helal's modification of Boney and McNab classification. Resection of the proximal end of the proximal phalanx was performed in 250 patients (402 feet) with 55% of excellent results (221 patients over 60 years of age). Distal first metatarsal Austin osteotomy was performed in 312 patients (429 feet) with 49% of excellent results (210 feet, mean patient age 50 years, mean HVA 27°, mean IMTA 15°). Distal first metatarsal Mitchell osteotomy was performed in 230 patients (380 feet) with 40% of excellent results (152 feet, mean patient age 24 years, mean HVA 26°, mean IMTA 15°). Our experience in the operative treatment of hallux valgus deformity suggests that in order to achieve excellent results after surgery, strict criteria for each operative method must be applied.

Liječ Vjesn 2008;130:7–12

Haluks valgus jedna je od najčešćih deformacija prednjeg dijela stopala, zastupljena u pučanstvu od 2 do 4%, znatno češće u žena nego u muškaraca.[1] Karakterizirana je lateralnom devijacijom palca te medijalnom devijacijom prve metatarzalne kosti. Do danas se sa sigurnošću ne može naći pravi uzrok nastanka, ali kao čimbenici smatraju se statička deformacija stopala, neadekvatna obuća, profesija i genetika.[2,3]

Liječenje deformacije haluks valgus uglavnom je operativno, iako se spominju i konzervativne metode, ali one mogu samo smanjiti prisutne subjektivne tegobe. Stupanj deformacije haluks valgus, životna dob bolesnika i etiologija nastanka deformacije određuju hoćemo li haluks valgus liječiti konzervativno, zapravo smanjiti subjektivne tegobe ili ćemo operativno korigirati deformaciju.[2–7]

Haluks valgus kao deformaciju prvi je opisao Carl Hueter 1871. godine, a prvi kirurški zahvat izveo je Reverdin 1881. godine, a od tada pa do danas opisano je stotinjak različitih kirurških metoda korekcije deformacije haluks valgus.[8,9] Sam broj operacija upućuje na to da se nijedan od kirurških zahvata ne može smatrati idealnim, tj. da svaki od zahvata ima dobre i loše strane, tako da se pri odabiru zahvata mora odabrati optimalni, ovisno o stupnju deformacije, dobi bolesnika, popratnim pojavama na prednjem dijelu stopala, profesiji bolesnika te naravno i o edukaciji operatera.[10]

U ovom radu želimo ponajprije prikazati rezultate liječenja deformacije haluks valgus u Klinici za ortopediju KBC-a Zagreb, ali i pokazati današnje smjernice liječenja deformacije haluks valgus.

### Bolesnici i metoda

*Bolesnici*

U ovoj retrospektivnoj studiji analizirali smo bolesnike koji su operirani u Klinici za ortopediju u razdoblju od 1981. do 2000. godine zbog deformacije haluks valgus. Primije-

* **Klinika za ortopediju, KBC Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (dr. sc. Mladen Mađarević, dr. med.; dr. sc. Robert Kolundžić, dr. med.; Igor Šmigovec, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. M. Mađarević, Klinika za ortopediju, KBC Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Šalata 6, 10 000 Zagreb

Primljeno 25. listopada 2007., prihvaćeno 7. veljače 2008.



Slika 1. *Shematski prikaz resekcije baze proksimalnog članka po Lelievru*
Figure 1. *Operative technique described by Lelievre*

njene su tri metode kirurškog liječenja, i to: resekcija baze proksimalne falange palca po Lelievru, distalna korektivna osteotomija prve metatarzalne kosti po Austinu te također distalna korektivna osteotomija prve metatarzalne kosti po Mitchellu.

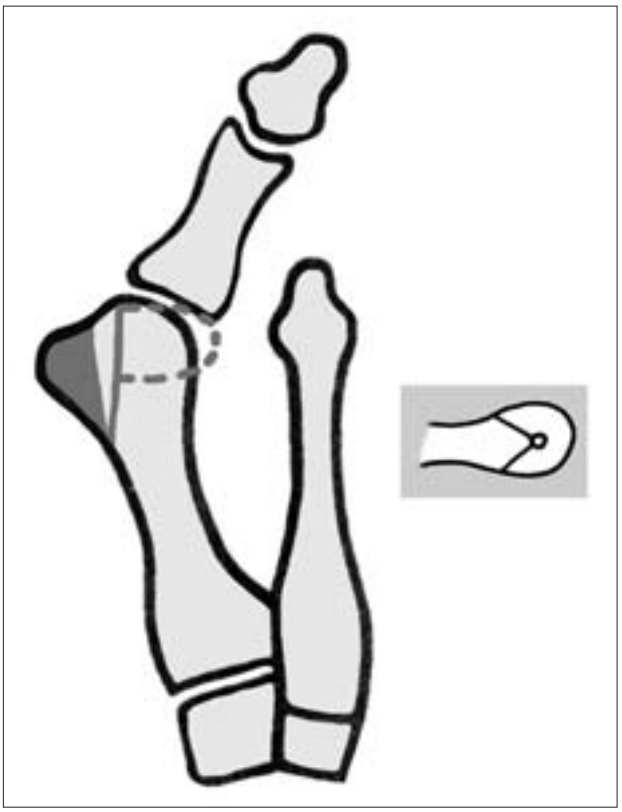
Kriteriji za pojedini kirurški zahvat bili su: povećani kut haluksa valgusa (>10 st.), povećani intermetatarzalni kut (>8 st.), artroza metatarzofalangealnog zgloba, bol s medijalne strane metatarzofalangealnog zgloba, a u rijetkim slučajevima i estetski razlog.

Svi su bolesnici bili informirani o načinu operacijskog liječenja i poslijeoperacijskom tretmanu.

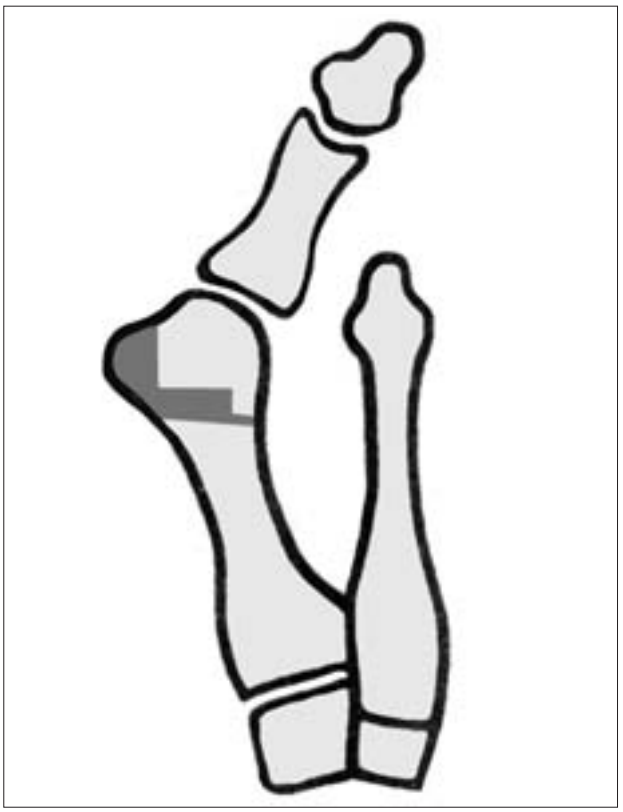
Sve kirurške zahvate radila su dva operatera koji se isključivo bave podološkom problematikom. Zahvati su rađeni u spinalnoj anesteziji i u blijedoj stazi.

*Operacija po Lelievru*

Operacija se radi po originalnoj metodi uz minimalnu modifikaciju[11] (slika 1). Rez kože s medijalne strane stopala od sredine proksimalnog članka pa do 2 cm od proksimalnog ruba pseudegzostoze na prvoj metatarzalnoj kosti. Ispreparira se meka tkiva te se prikaže zglobna kapsula prvoga metatarzofalangealnog zgloba. Slijedi uzdužni rez cijele zglobne kapsule. Prikazana pseudegzostoza se dlijetom u cijelosti odstrani. Slijedi resekcija baze proksimalnog članka u dužini od oko 10 mm. Postavi se šav zglobne kapsule tako da se palac hiperkorigira u 5 st. varus položaja, slijedi šav kože, povoj rane i imobilizacija elastičnim povojem. Drugi poslijeoperacijski dan bolesnik ustaje i hoda uz pomoć štaka opterećujući samo stražnji dio stopala ili nosi tročetvrtinsku cipelu i započinje s vježbama cirkulacije. Tri



Slika 2. *Shematski prikaz distalne korektivne osteotomije prve metatarzalne kosti po Austinu*
Figure 2. *Operative technique described by Austin*



Slika 3. *Shematski prikaz distalne korektivne osteotomije prve metatarzalne kosti po Mitchellu*
Figure 3. *Operative technique described by Mitchell*

Tablica 1. *Klasifikacija subjektivnih, kliničkih i radioloških parametara prema Bonneyu i McNabu, Helalova modifikacija.*[9]

Table 1. *Classification of the overall outcome of hallux valgus surgery according to Bonney and McNab modified by Helal.*[9]

| Rezultat<br>Overall result | HV kut (st)<br>HVA (degrees) | IMT kut (st)<br>IMTA (degrees) | Opseg kretnji 1. MTP zgloba<br>Range of movement of 1st MTP joint | Subjektivni simptomi<br>Subjective symptoms | Funkcija<br>Function |
|---|---|---|---|---|---|
| Odličan<br>Excellent | 0–20 | 0–12 | puni<br>full | bezbolno<br>without pain | kompletna<br>complete |
| Dobar<br>Good | 0–30 | 0–16 | djelomično reduciran<br>partial reduction | povremena bol<br>temporary pain | djelomično limitirana<br>satisfactory |
| Loš<br>Poor | > 30 | > 16 | kompletno reduciran<br>complete reduction | konstantna bol<br>permanent pain | limitirana<br>limited |

HV kut = kut haluksa valgusa; IMT kut = intermetatarzalni kut, MTP = metatarzofalangealni zglob / HVA = hallux valgus angle; IMTA = intermetatarsal angle, MTP = metatarsophalangeal joint

tjedna nakon kirurškog zahvata vade se šavovi. Bolesniku se dopušta postupno opterećenje cijelog stopala.

*Distalna korektivna osteotomija prve metatarzalne kosti po Austinu*

Kirurški se zahvat radi po originalnoj metodi uz minimalnu modifikaciju[12] (slika 2). Rez kože s medijalne strane stopala od visine zglobne pukotine prvog metatarzofalangealnog zgloba pa prema proksimalno 5 do 6 cm. Prikažemo zglobnu kapsulu te učinimo rez kapsule u obliku slova »U« s bazom prema proksimalnom članku. Slijedi ablacija pseudegzostoze te V-osteotomija u horizontalnoj ravnini s vrhom nešto distalnije od centra glavice tako da osteotomirane plohe zatvaraju kut od 50 do 60 st. Distalni dio osteotomirane glavice pomiče se prema lateralno za 5–7 mm ovisno o širini same glavice, postavi se šav zglobne kapsule na način da se hiperkorigira položaj palca do 5 st., šav kože, prijevoj rane i imobilizacija elastičnim povojem. Drugi poslijeoperacijski dan bolesnik ustaje te hoda uz pomoć štaka opterećujući samo stražnji dio stopala. Četvrti poslijeoperacijski dan postavlja se sadrena cipela s petom za opterećenje, a bolesnik hoda uz pomoć štake. Treći tjedan skidamo imobilizaciju i bolesnik započinje s postupnim opterećenjem cijelog stopala uz vježbe cirkulacije i razgibavanja palca.

*Distalna korektivna osteotomija prve metatarzalne kosti po Mitchelu*

Kirurški se zahvat radi po originalnoj metodi uz minimalnu modifikaciju[13] (slika 3). Rez kože s medijalne strane stopala od visine zglobne pukotine prvoga metatarzofalangealnog zgloba pa 6–7 cm prema proksimalno. Prikažemo zglobnu kapsulu, učinimo rez kapsule u obliku slova U s bazom prema proksimalnom članku. Slijedi ablacija pseudegzostoze. S dorzalne strane glavice buši se rupa svrdlom od 1,5 mm na mjestu koje je 5 mm udaljeno od medijalnog ruba a u visini plantarnog ruba zglobne hrskavice glavice metatarzalne kosti. Slijedi osteotomija pilom u frontalnoj ravnini proksimalno za 2–3 mm od izbušene rupe na glavici prema lateralno do 6–7 mm od lateralnog ruba glavice. Potom slijedi druga paralelna osteotomija proksimalno od prve za 1–2 mm koja za nekoliko stupnjeva divergira, pa sve do lateralnog korteksa. Tako se dobije koštana stepenica s lateralne strane osteotomirane glavice koja je duboka 2–3 mm, a široka 5–7 mm. Glavica se pomiče prema lateralno, naliježe na proksimalni osteotomirani dio metatarzalne kosti te na taj način onemogućava pomak glavice prema medijalno. Slijedi bušenje druge rupe na proksimalnom dijelu kosti koja se nalazi nasuprot prvoj izbušenoj rupi. Kroz rupe se provlači konac koji u korigiranom položaju zadržava osteotomirane koštane ulomke. Slijedi šav zglobne kapsule na način da se hiperkorigira položaj palca do 5 st., šav kože.

Poslijeoperacijski postavljamo elastični povoj. Drugi poslijeoperacijski dan bolesnik ustaje i hoda uz pomoć štaka ne opterećujući stopalo. Četvrti poslijeoperacijski dan postavljamo sadrenu cipelu. Iduća dva tjedna osoba se kreće uz pomoć štaka ne opterećujući stopalo. Nakon dva tjedna postavlja se peta za hod na sadrenu čizmu i bolesnik tako hoda tri tjedna.

*Metodologija praćenja i evaluacija rezultata*

Svi bolesnici obuhvaćeni analizom javili su se na poziv osim 28 bolesnika koji se nisu odazvali iz nepoznatih razloga. Nezavisni ispitivači (koji nisu operiani), inače, s više od pet godina specijalističkog iskustva, izvršili su kontrolni pregled uz evaluaciju subjektivnog stanja te su obavili potrebna radiološka snimanja tijekom 2004. i 2005. godine.

Radiološko ocjenjivanje zasnivalo se na praćenju sljedećih parametara na anteroposteriornoj snimci pod opterećenjem: kut haluksa valgusa, prvi intermetatarzalni kut te mjerenja metatarzalnog indeksa.[14–17]

Subjektivni i klinički podaci ocjenjivani su po kriterijima iz klasifikacije po Bonneyu i McNabu uz Helalovu modifikaciju[9] (tablica 1).

Svi su podaci prikazani deskriptivnom statističkom metodom, i to zbirnim tabličnim demografskim podacima o bolesnicima, radiološkim prijeoperacijskim nalazima te poslijeoperacijski klasificirani rezultati prema gore navedenoj klasifikaciji.

## Rezultati

U razdoblju od 1981. do 2000. godine operirano je 820 bolesnika (788 žena i 32 muškarca). U analizu su uključena 792 bolesnika (762 žene i 30 muškaraca) odnosno 1211 stopala. Dob operiranih bolesnika bila je od 13 do 83 godine (medijan 45 godina).

Bolesnike smo podijelili u tri grupe s obzirom na metodu kirurškog zahvata:

1. grupa – 250 bolesnika kod kojih je izvršena resekcija baze proksimalne falange haluksa po Lelievru;
2. grupa – 312 bolesnika kod kojih je izvršena distalna korektivna osteotomija prve metatarzalne kosti po Austinu;
3. grupa – 230 bolesnika kod kojih je izvršena distalna korektivna osteotomija prve metatarzalne kosti po Mitchellu (tablica 2).

Tablica 2. *Opći podaci i radiološki parametri*
Table 2. *General statistics and radiographic observations*

| | Lelievrova metoda Method by Lelievre | Austinova metoda Method by Austin | Mitchellova metoda Method by Mitchell |
|---|---|---|---|
| Bolesnici (broj) Patients (N) | 250 | 312 | 230 |
| Broj stopala (N) Feet (N) | 402 | 429 | 380 |
| Životna dob Medijan (raspon) Age / Median (range) | 65 (22 – 83) | 50 (18 – 66) | 35 (13 – 55) |
| Prijeop. kut HV Medijan (raspon) Before op HVA median (range) | 50 (20 – 80) | 35 (15 – 60) | 35 (15 – 50) |
| Prijeop. prvi MTT kut Medijan (raspon) Before op 1. IMTA Median (range) | 28 (12 – 35) | 16 (8 – 30) | 15 (10 – 25) |
| Artroza 1. MTP zgloba Arthrosis of 1. MTP joint | Svi All | Ne No | Ne No |
| Pseudegzostoze Pseudoexostoses | velike big | umjerene moderate | malene small |

HV kut = kut haluksa valgusa; IMT kut = intermetatarzalni kut, MTP = metatarzofalangealni zglob / HVA = hallux valgus angle; IMTA = intermetatarsal angle, MTP = metatarsophalangeal joint

Tablica 3. *Rezultati u trenutku analize prema klasifikaciji Boneya i McNaba, Helalova modifikacija*
Table 3. *Results classified according Boney and McNub classification modified by Helal*

| Rezultat Overall result | Lelievrova metoda Method by Lelievre | Austinova metoda Method by Austin | Mitchellova metoda Method by Mitchell |
|---|---|---|---|
| Odličan Excellent | 221 (55%) | 210 (49%) | 152 (40%) |
| Dobar Good | 149 (37%) | 90 (21%) | 217 (57%) |
| Loš Poor | 32 (8%) | 129 (30%) | 11 (3%) |
| Ukupno Total | 402 (100%) | 429 (100%) | 380 (100%) |

Tablica 4. *Prikaz odličnih rezultata*
Table 4. *Excellent results*

| | Lelievrova metoda Method by Lelievre | Austinova metoda Method by Austin | Mitchellova metoda Method by Mitchell |
|---|---|---|---|
| Broj stopala (N) Feet (N) | 221 | 210 | 152 |
| Životna dob Medijan (raspon) Age / Median (range) | 60 (22 – 75) | 50 (45 – 60) | 24 (13 – 40) |
| Prijeop. kut HV Medijan (raspon) Before op HVA Median (range) | 50 (20 – 70) | 28 (20 – 40) | 25 (15 – 35) |
| Prijeop. prvi MTT kut Medijan (raspon) Before op 1. IMTA Median (range) | 20 (12 – 283) | 15 (8 – 20) | 15 (10 – 20) |

HV kut = kut haluksa valgusa; IMT kut = intermetatarzalni kut, MTP = metatarzofalangealni zglob / HVA = hallux valgus angle; IMTA = intermetatarsal angle, MTP = metatarsophalangeal joint

Prema Bonneyevoj i McNabovoj klasifikaciji uz modifikaciju po Helalu rezultati su prikazani na tablici 3. Kad izdvojimo samo odlične rezultate iz 2. i 3. grupe, dobijemo sljedeće rezultate: od 429 operiranih stopala 210 stopala je imalo odličan rezultat u 2. grupi bolesnika, dok su od 380 operiranih stopala 152 stopala imala također odličan rezultat u 3. grupi bolesnika (tablica 4).

## Rasprava

U liječenju haluksa valgusa danas postoji velik izbor kirurških zahvata (s mnogim varijacijama i modifikacijama), ali ni jedna u grupi za pojedinu indikaciju nije pokazala značajniju prednost u odnosu na drugu.[10,18]

Držeći se takvih saznanja, možemo reći da je odabir metoda u liječenju haluksa valgusa u Klinici za ortopediju KBC-a Zagreb, prema ovoj retrospektivnoj studiji, bio konstantan jer su se primjenjivale tri među najraširenijim kirurškim metodama.

Operacija po Lelievru spada u jednu od najstarijih metoda liječenja haluks valgusa, sa širokim spektrom indikacija u to vrijeme, čak i u mlađih osoba. Kako su s vremenom nastajale nove metode korektivnih osteotomija prve metatarzalne kosti, tako se sužavao spektar indikacija za operaciju po Lelievru, tako da se danas primjenjuje samo u bolesnika starije životne dobi s izrazitom deformacijom haluks valgus kao što je npr. kod reumatoidnog artritisa.[12]

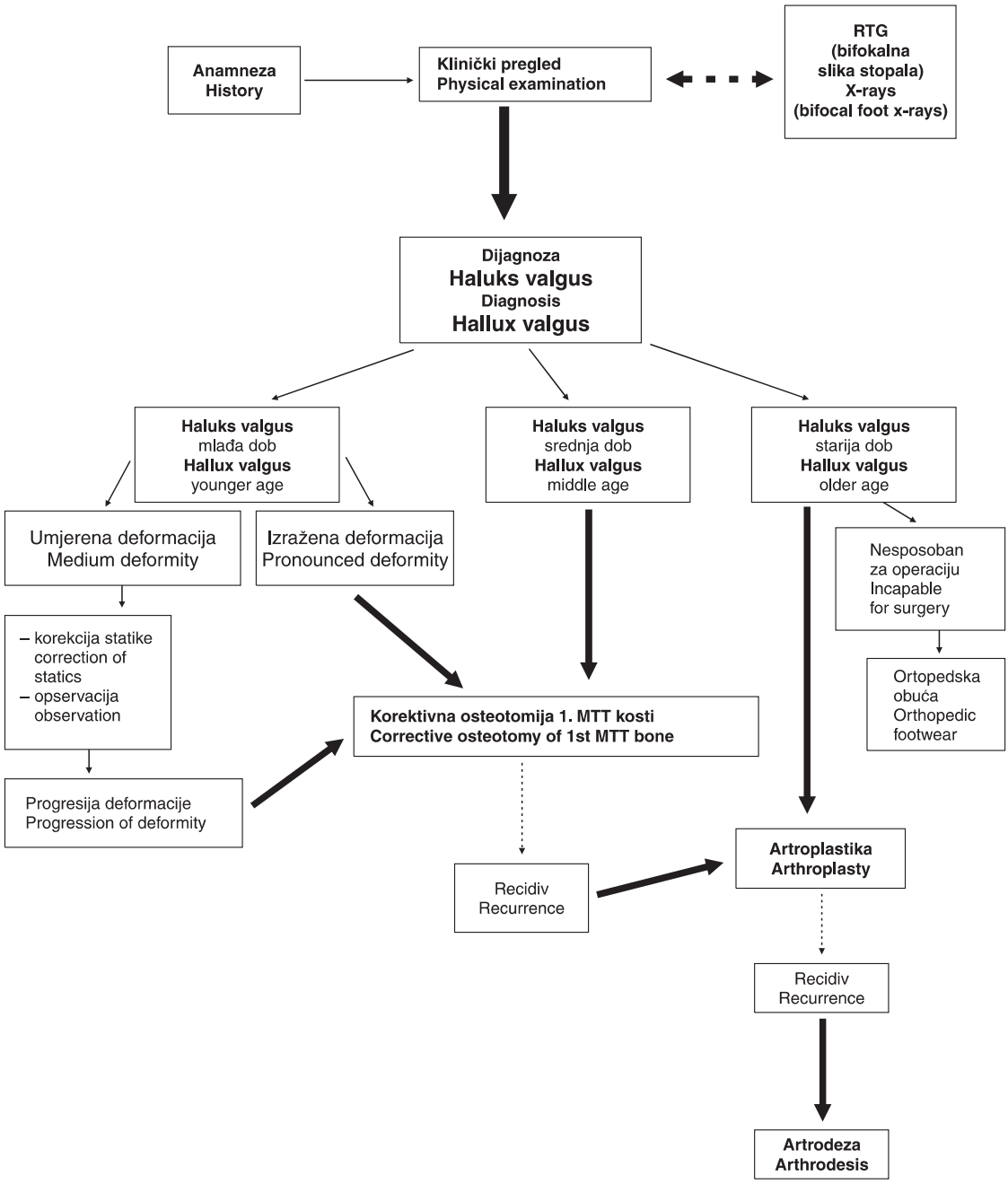
Austinova metoda odnosno distalna korektivna osteotomija prve metatarzalne kosti ili u svijetu bolje poznata kao »chevron« osteotomija vrlo je popularna osobito u Velikoj Britaniji odakle i potječe autor metode. Rezultati su dvojaki – od dobrih do loših rezultata u komparacijama s drugim metodama liječenja haluksa valgusa.[19–21]

Naši rezultati u prijašnjim radovima,[22] kao i u ovoj studiji, pokazuju da Austinova metoda ima neočekivano loše rezultate u odnosu na druge autore, a razlog možemo promatrati s aspekta loših kriterija za indikaciju navedene metode.[23] Mitchellova metoda vrlo je popularna i široko primjenjiva s dobrim rezultatima na kratkim i dugim praćenjima samo ako se postavi ispravna indikacija za operacijsko liječenje.[14,24–26]

Prema rezultatima iz ove retrospektivne studije, kad odvojeno analiziramo samo odlične rezultate, proizlazi da možemo točno odrediti kriterije za indikaciju operacijskog liječenja deformacije haluks valgus, i to: kod Austinove osteotomije kut haluksa valgusa ne veći od 20 stupnjeva, prvi intermetatarzalni kut do 15 st. te osobe do 50 godina života; kod Mitchellove osteotomije kut haluksa valgusa veći od 20, prvi intermetatarzalni kut veći od 15 stupnjeva, osobe životne dobi 50 godina, dok se operacijsko liječenje po Lelievru indicira kod osoba koje su životne dobi iznad 55 godina s već prisutnim degenerativnim promjenama u metatarzofalangealnom zglobu bez obzira na veličinu povećanog kuta haluksa valgusa i povećanog prvog intermetatarzalnog kuta.

Jedan od razloga naših lošijih rezultata s Austinovom metodom vjerojatno je u samoj operacijskoj tehnici i otežanom zadržavanju pozicije distalnog osteotomiranog ulomka, jer se nismo koristili fiksacijskim sredstvom.

U novije vrijeme sve se više primjenjuje nova supkapitalna ili distalna osteotomija prve metatarzalne kosti s fiksacijom ulomaka s pomoću jedne Kirschnerove žice što je ustvari modifikacija Wilsonove korektivne osteotomije.[27,28] Svakako, da bismo potvrdili vjerodostojnost ove nove metode, potrebno je u budućnosti provjeriti tu metodu s više dugih prospektivnih studija.




Slika 4. *Smjernice liječenja deformacije haluks valgus u Klinici za ortopediju*
Figure 4. *Operative treatment of hallux valgus deformity algorithm in Department of Orthopedics*

U zaključku, u liječenju deformacije haluks valgus rabi se više metoda. Stupanj deformacije haluks valgus, dob bolesnika i etiologija nastanka deformacije određuju kako ćemo haluks valgus liječiti. Za postizanje dobrih rezultata potrebno je držati se smjernica liječenja koje su proizašle iz dugogodišnjeg iskustva liječenja bolesnika s deformacijom haluks valgus (slika 4).

## LITERATURA


1. *Burić M, Antičević D.* Nožni zglob i stopalo. U: Pećina M i sur., ur. Ortopedija. 3. izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2004.
2. *Wilson WD.* Hallux valgus and rigidus. U: Helal B i sur., ur. Surgery of disorders of the foot and ankle. London: Lippincott-Raven; 1996.
3. *Coughlin MJ, Caroll PJ.* Hallux valgus: demographics, etiology, and radiographic assessment. Foot Ankle Int 2007;28:759–77.
4. *Coughlin M.* Hallux valgus. J Bone Joint Surg Am 1996;78:932–66.
5. *Kilmartin TE, Wallace WA.* The etiology of hallux valgus: a critical review of the literature. Foot 1993;3:157–67.
6. *Donley BG, Tisdel CL, Sferra JJ, Hall JO.* Diagnosing and treating hallux valgus: a conservative approach for a common problem. Cleve Clin J Med 1997;64:469–74.
7. *Vanore JV, Christensen JC, Kravitz SR i sur.* Clinical practice guideline. First metatarsophalangeal joint disorders. Joint disorders panel of the American college of foot and angle surgeons. Diagnosis and treatment of first metatarsophalangeal joint disorders. Section 1: Hallux valgus. J Foot Ankle Surg 2003;42:112–23.
8. *Helal B, Gupta SK, Gojaseni P.* Surgery for adolescent hallux valgus. Acta Orthop Scand 1974;45:271–95.

9. *Helal B.* Surgery for adolescent hallux valgus. Clin Orthop 1981;157: 50–63.
10. *Ferrari J, Higgins JP, Prior TD.* Interventions for treating hallux valgus (abductovalgus) and bunions. Cochrane Databse Syst Rev 2004;1: CD000964.
11. *Capasso G, Testa V, Maffulli N, Barletta L.* Molded arthroplasty and transfer of the extensor hallucis brevis tendon. A modification of the Keller-Lelievre operation. Clin Orthop Relat Res 1994;308:43–9.
12. *Austin DW, Leventen EO.* A new osteotomy for hallux valgus. Clin Orthop 1981;1:25–30.
13. *Mitchell CL, Fleming JL, Allen R, Glanney C, Sanford G.* Osteotomy-bunionectomy for hallux valgus. J Bone Joint Surg 1958;40A: 41–60.
14. *Merkel KD, Katoh Y, Johnson EWJr, Chao EY.* Mitchell osteotomy for hallux valgus: Long term follow-up and gait analysis. Foot Ankle 1983;3:189–96.
15. *Miller JW.* Distal first metatarsal displacement osteotomy: its place in the schema of bunion surgery. J Bone Joint Surg 1974;56–A:923–31.
16. *Schneider W, Knahr K.* Metatarsophalangeal and intermetatarsal angle: different values and interpretation of postoperative results dependent on the technique of measurement. Foot Ankle Int 1998;19:532–6.
17. *Schneider W, Csepan R, Knahr K.* Reproduciblity of the radiographie metatarsophalangeal angle in hallux surgery. J Bone Joint Surg 2003; 85–A:949–9.
18. *Smith RW, Reynolds JC, Stewart MJ.* Hallux valgus assessment: report of Research Committee of American Orthopaedic Foot and Ankle Society. Foot Ankle 1984;5:92–103.
19. *Klosok JK, Pring DJ, Jessop JH, Maffulli, N.* Chevron or Wilson metatarsal osteotomy for hallux valgus. A prospective randomized trial. J Bone Joint Surg Br 1993;75:825–9.
20. *Steinbock G.* Austin's horizontal V-shaped sliding osteotomy of the metatarsal head (Chevron-osteotomy) in the treatment of hallux valgus. Orthopäde 1996;25:4:308–16.
21. *Easley ME, Kelly IP.* Avascular necrosis of the hallux metatarsal head. Foot Ankle Clin 2000;5:3:591–608.
22. *Madjarevic M, Kolundzic R, Matek D, Smigovec I, Cuti T.* Later results of Austin corrective metatarsal osteotomy in the treatment of Hallux Valgus. J Bone Joint Surg Br 2006; 88–B:Supp I:20.
23. *Boc SF, D'Angelantonio A, Grant S.* The triplane Austin bunionectomy: a review and retrospective analysis. J Foot Surg 1991;30:4:375–82.
24. *Mitchell CL, Fleming JL, Allen R, Glanney C, Sanford G.* Osteotomy-bunionectomy for hallux valgus. J Bone Joint Surg 1958;40A: 41–60.
25. *Coughlin M.* Hallux valgus. J Bone Joint Surg Am 1996;78:932–66.
26. *Madjarevic M, Kolundzic R, Smigovec I, Matek D, Crnković T, Trkulja V.* Mitchell and Wilson metatarsal osteotomies for the treatment of hallux valgus: comparison of outcomes two decades after the surgery. Foot Ankle Int 2006;27(11):877–82.
27. *Yildrim Y, Saygi B, Aydin N, Cabukoglu C, Bautista S.* Components of the Wilson osteotomy that are effective on hallux valgus repair. J Foot Ankle Surg 2007;46:21–6.
28. *Kolundzic R, Madjarevic M, Smigovec I, Matek D, Cuti T.* Early results of 3D subcapital metatarsal osteotomy in the treatment of Hallux Valgus. J Bone Joint Surg Br 2006;88–B:Supp I:20.


* * *

# Vijesti
# News



## 4. HRVATSKI ONKOLOŠKI KONGRES
### s međunarodnim sudjelovanjem

***Hotel »Westin«, Zagreb***
***23.—26. travnja 2008.***

U organizaciji Hrvatskoga onkološkog društva HLZ-a od *23. do 26. travnja 2008.* u *hotelu Westin* u Zagrebu, održat će se 4. HRVATSKI ONKOLOŠKI KONGRES pod visokim pokroviteljstvom predsjednika Republike. Stručni program Kongresa, koji je sastavljen od pozvanih predavanja, prikaza bolesnika, usmenih prikaza izabranih postera i satelitskih simpozija, obuhvatit će sljedeće teme:

Epidemiologija; Rak dojke; Ginekološki tumori; Urogenitalni tumori; Tumori središnjeg živčanog sustava; Tumori probavnog sustava; Limfomi; Rak pluća; Tumori glave i vrata; Tumori štitnjače; Dječji tumori; Melanom; Liječenje boli.

Kongresu će se pridružiti inženjeri medicinske radiologije i Onkološko-hematološka sekcija Hrvatske udruge medicinskih sestara koji će u sklopu Kongresa održati svoje simpozije: *3. onkološki simpozij inženjera medicinske radiologije s međunarodnim sudjelovanjem* i *15. simpozij Onkološko-hematološke sekcije Hrvatske udruge medicinskih sestara* s međunarodnim sudjelovanjem.

*Kongresne kotizacije po osobi (izraženo u EUR):* do 15. 01. 2008. – četverodnevna kotizacija 300, jednodnevna kotizacija 100, kotizacija HUMS/IMR* 100; 16. 01.–15. 03. 2008. – četverodnevna kotizacija 350, jednodnevna kotizacija 120, kotizacija HUMS/IMR 120; od 16. 03. 2008. – četverodnevna kotizacija 450, jednodnevna kotizacija 150, kotizacija HUMS/IMR 150. (* Odnosi se na 15. simpozij Onkološke-hematološke sekcije HUMS-a ili 3. onkološki simpozij inženjera medicinske radiologije)

*Predsjednik Organizacijskog odbora:* Prof. dr. sc. Mirko Šamija,
Klinika za tumore, Ilica 197, 10 000 Zagreb,
E-mail: mirko.samija@kzt.hr

*Obavijesti i prijave:* Penta d.o.o., Danijela Ćurčić/Frano Falkoni,
A. Hebranga 20, 10 000 Zagreb, Hrvatska,
tel. 01/4553-290, fax 01/4553-284,
e-mail: danijela@penta-zagreb.hr

# ADENOM BAZALNIH STANICA NOSNOG SEPTUMA PRIKAZ BOLESNIKA

## BASAL CELL ADENOMA OF THE NASAL SEPTUM: A CASE REPORT

MARIO BILIĆ, LANA KOVAČ, DRAGO PRGOMET, ŠIMUN KRIŽANAC*

**Deskriptori:** Adenom – patologija, kirurgija; Tumori nosa – patologija, kirurgija; Nosni septum – kirurgija

**Sažetak.** Prikaz bolesnika s adenomom bazalnih stanica nosnog septuma. Adenom bazalnih stanica iznimno je rijedak tumor koji čini svega 1–3% svih tumora žlijezda slinovnica. Tumor je odstranjen intranazalnim pristupom s malom alarnom rinotomijom radi lakšeg pristupa i odstranjenja tumora. Dijagnoza adenoma bazalnih stanica potvrđena je imunohistokemijskom analizom. Kod bolesnika 2 godine nakon kirurškog odstranjenja tumora nema znakova recidiva bolesti. Ova lokalizacija adenoma bazalnih stanica u području nosnog septuma do sada nije opisana u literaturi.

**Descriptors:** Adenoma – pathology, surgery; Nose neoplasms – pathology, surgery; Nasal septum – surgery

**Summary.** This article reports a case of an intranasal basal cell adenoma, which is an extremely rare tumor and comprises only 1 to 3% of salivary gland neoplasms. The tumor was removed by intranasal excision with the small alar rhinotomy to facilitate the access. Immunohistochemically the diagnosis of basal cell adenoma was confirmed. There was no recurrence after 24-month follow up. This location of basal cell adenoma has not yet been described in the recent literature.

Liječ Vjesn 2008;130:13–15

Adenomi bazalnih stanica, poput pleomorfnih adenoma rijetki su tumori izvan područja velikih žlijezda slinovnica. Pleomorni adenom je najčešća vrsta tumora žlijezda slinovnica koji je u 85% bolesnika smješten u parotidnoj žlijezdi. Najčešći tip monomorfnog adenoma je adenom bazalnih stanica koji čini 1–3% svih tumora žlijezda slinovnica.[1] Monomorfni adenom uključuje osim adenoma bazalnih stanica adenome svijetlih stanica i adenome bogate glikogenom.[2] Intranazalni pleomorfni adenom iznimno je rijedak i do sada je opisan u svega nekoliko izoliranih prikaza bolesnika. Prema do sada poznatim i dostupnim podacima ovo je prvi prikaz bolesnika s bazalnim adenomom nosnog septuma u odraslih.[3–8]

### Prikaz bolesnika

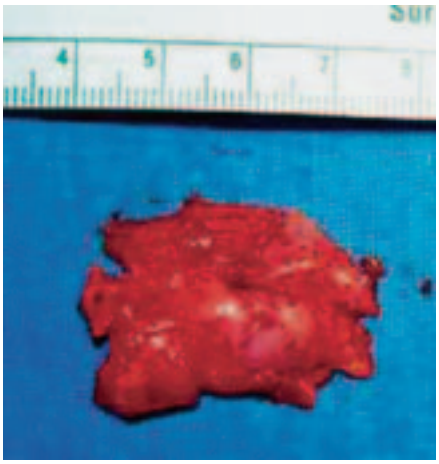
Bolesnica u dobi od 50 godina javila se zbog desnostranog otežanog nosnog disanja tijekom dva mjeseca. Također je primijetila blagi otok u području desnoga nosnog krila. Do tada nije pretrpjela nikakvu ozljedu nosa, nije bilo nosnog krvarenja ni prethodnih operacija u području nosa. Kliničkim je pregledom nađena velika tamnocrvena tumorska masa koja je bila širokom bazom vezana na desnu stranu nosnog septuma, koja je u velikoj mjeri sužavala desnu nosnu šupljinu i na taj način otežavala desnostrano nosno disanje. Tumor na dodir nije krvario. Palpacijom nisu utvrđeni povećani limfni čvorovi na vratu. Područje lijeve nosne šupljine, kao i gornjeg dijela ždrijela bilo je uredna izgleda, kao i rendgenska slika paranazalnih sinusa koja u području nosnog septuma nije pokazivala znakove tumora. Uzeta je probatorna biopsija koja je upućivala na tumor žlijezda slinovnica, bez mogućnosti određivanja njegove benignosti ili malignosti. Bolesnica je bila podvrgnuta kirurškoj eksciziji u općoj anesteziji, pri čemu je odstranjena tumorska masa veličine 1,5:1:0,7 cm ovalna oblika, smještena neposredno iza kolumele (slika 1.). Tumor je bio čvrsto srastao širokom bazom na podležeću septalnu hrskavicu, koja je odstranjena zajedno s tumorom uz čuvanje perihondrija zdrave strane septuma. Uzeti su kontrolni rubovi sluznice u okolici tumora. Intraoperacijska »ex tempore« patohistološka analiza nije upućivala na malignost tumora, a kontrolni rubovi sluznice bili su uredni bez tumorskih stanica. Na osnovi navedenoga patohistološkog nalaza odlučili smo se na imedijatnu rekonstrukciju nastalog defekta. Postojeći defekt rekonstruiran je slobodnim mješovitim hrskavično-kožnim režnjem uzetim sa stražnje plohe desne uške pri čemu je bio šavovima fiksiran u području kolumele nosa. Nastali defekt u području stražnje plohe desne uške bio je primarno zatvoren.

Patohistološka analiza je potvrdila dijagnozu adenoma bazalnih stanica. Histološki je tumor bio inkapsuliran, oštro ograničen od okolnog tkiva, prekriven dijelom urednim respiratornim, a dijelom višeslojnim pločastim epitelom. Tumor je sastavljen od tubula i anastomozirajućih tračaka obloženih s dva reda kubičnih i bazaloidnih jednoličnih epitelnih stanica. Lumeni tubula mjestimice su ispunjeni eozinofilnim homogenim materijalom (slika 2–3.). Nisu nađeni znakovi atipije i pojačane mitotske aktivnosti. Imunohistokemijski tumorske (kubične i bazaloidne) stanice pokazuju pozitivitet na vimentin te fokalni pozitivitet na aktin i EMA-u, a vrlo rijetke tumorske stanice su pozitivne na Ki-67. Imunohistokemijsko bojenje na citokeratine te alfa i beta-podjedinicu S-100-proteina nije rađeno. Tumor je bio odstranjen u cijelosti, a podležeća hrskavica i kontrolni rubovi sluznice bili su bez tumorskih stanica. Nije utvrđena ni stromalna i

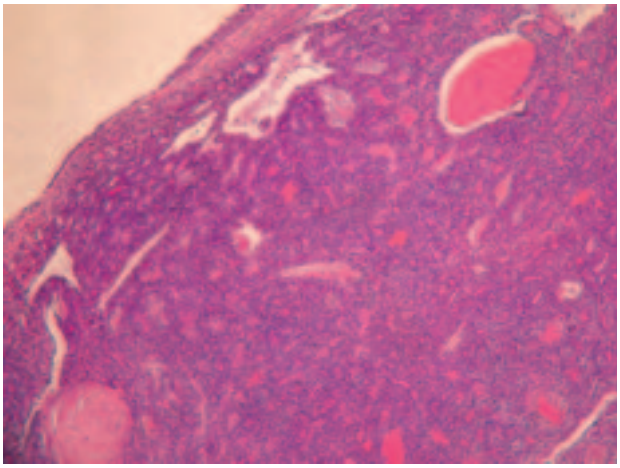
* **Klinika za bolesti uha, nosa i grla Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb** (mr. sc. Mario Bilić, dr. med.; Lana Kovač, dr. med.; doc. dr. sc. Drago Prgomet dr. med.), **Klinički zavod za patologiju, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Šimun Križanac, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. M. Bilić, KBC Zagreb, Klinika za bolesti uha, nosa i grla, Šalata 4, 10 000 Zagreb, e-mail: mario.bilic4@zg.t-com.hr

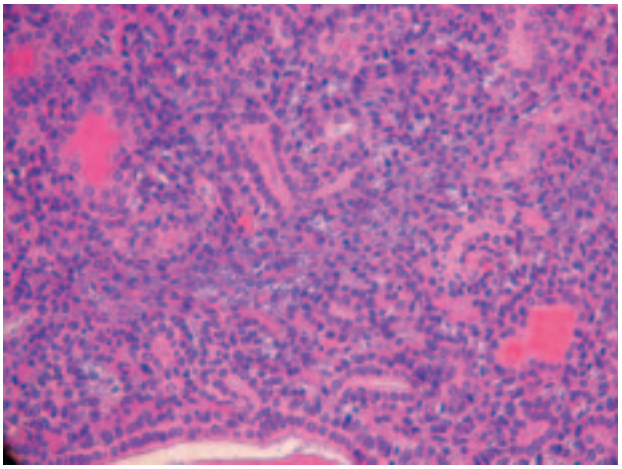
Primljeno 8. siječnja 2007., prihvaćeno 17. siječnja 2008.



Slika 1. *Makroskopski prikaz adenoma bazalnih stanica septuma*
Figure 1. *Macroscopic view of basal cell adenoma of nasal septum*



Slika 2. *Adenom bazalnih stanica nosnog septuma (HE×40)*
Figure 2. *Basal cell adenoma of nasal septum (H&E×40)*



Slika 3. *Mikrofotografija pokazuje tumor koji se sastoji od relativno uniformnih epitelnih stanica koje formiranju tubule ispunjene eozinofilnim, ponegdje granuliranim sadržajem. U stromi se nalaze područja hijalinizacije i mukoznog sadržaja (HE×100)*
Figure 3. *Tumor is composed of relatively monotonous epithelial cells forming glandular or slit-like spaces, occasionally filled with eosynophilic, somewhat granular content. The intervening stoma is scarce, with areas of hyalinization and mucinous change. (H&E×100)*

perineuralna invazija. Tijekom dvije godine nakon odstranjenja tumora, na redovitim kontrolama bolesnica uredno diše kroz nos bez znakova nosne opstrukcije i recidiva tumora.

## Rasprava

Kako je spomenuto ranije pleomorfni i monomorfni adenomi rijetko se nalaze izvan velikih žlijezda slinovnica. Intranazalni pleomorfni adenomi iznimno su rijetki i prikazani su do sada samo kao jedinstveni pojedinačni slučajevi, dok intranazalni adenom bazalnih stanica u odraslih prema našim spoznajama do sada nije opisan u dostupnoj literaturi.[3–7] Monomorfni adenomi mogu se podijeliti u bazaloidni i nebazaloidni tip tumora, s tim da se bazaloidni tip najčešće javlja u velikim žlijezdama slinovnicama. Većina tih tumora nalazi se u području hrskavičnog ili koštanog dijela nosnog septuma, a ne kako bi se moglo očekivati u području lateralne stijenke nosne šupljine gdje su smještene gotovo sve male žlijezde slinovnice u nosnoj šupljini. Prema nekim autorima ti tumori nastaju od epitelnih stanica koje su tijekom embrionalnog razvoja dospjele iz ektoderma u područje nosnog septuma.[3] Iako se mogu javiti u bilo kojoj životnoj dobi, najčešći su od trećeg do šestog desetljeća života podjednako u oba spola. U kliničkoj slici dominira otežano nosno disanje zbog nosne opstrukcije uzrokovane tumorom kao što je bio i slučaj kod naše bolesnice, a u ponekih bolesnika javlja se epistaksa. U svih bolesnika s navedenim tumorima u području septuma, do sada opisanih u literaturi, nisu anamnestički utvrđene nikakve traume u području nosa, niti su bolesnici prethodno bili podvrgnuti radijaciji tog područja. Tumori se klinički doimaju ili kao polipoidne mase vezane na uskoj peteljci na septum ili kao u naše bolesnice okrugle ili ovalne mase čvrsto i široko srasle za podlogu. Mikroskopski uglavnom nalikuju na tumore koji se javljaju u području velikih žlijezda slinovnica, iako uglavnom pokazuju veći broj epitelnih stanica i oskudniju stromu. Kod naše bolesnice tumor se sastoji od tubula građenih od kubičnih i bazalnih epitelnih stanica bez hondromiksoidnih ili osteoidnih elemenata. Dijagnoza adenoma bazalnih stanica potvrđena je imunohistokemijskom analizom koja je važna u razlikovanju malignih od benignih lezija. Metoda izbora liječenja bolesnika s ovom vrstom tumora jest široka kirurška ekscizija sa slobodnim rubom okolnog tkiva. Prema podacima iz literature svi autori u liječenju bolesnika s intranazalnim adenomom predlažu kiruršku eksciziju s histološki slobodnim rubovima. Sam pristup na tumor ovisi o veličini tumora i njegovoj lokalizaciji te može biti intranazalna ekscizija, »midfacial degloving« i lateralna rinotomija. Kod naše bolesnice primijenili smo intranazalnu ekscizijsku tumora s malom alarnom rinotomijom radi lakšeg pristupa. Tumor je u cijelosti odstranjen zajedno s podležećom hrskavicom jer probatorna biopsija nije pokazala radi li se o benignom ili malignom tumoru žlijezda slinovnica. Kako intraoperativna »ex tempore« patohistološka analiza nije pokazivala znakove malignosti, a kontrolni rubovi sluznice su bili bez tumorskih stanica, odlučili smo se istodobno učiniti i rekonstrukciju nastalog defekta sa slobodnim mješovitim hrskavično-kožnim režnjem uzetim sa stražnje plohe uške te je na taj način sačuvan potporanj nosnoj arhitekturi koji je omogućio uredno nosno disanje u kasnijem postoperativnom razdoblju nakon odstranjenja nosne tamponade. Potrebno je naglasiti važnost čuvanja mukoperihondrija nosnog septuma sa zdrave strane kako ne bi nastala njegova perforacija i posljedične komplikacije.

U ovom članku prikazali smo iznimno rijetku lokalizaciju adenoma bazalnih stanica žlijezde slinovnice. Liječenje bo-

lesnice bilo je uspješno, tako da tijekom 2 godine na redovitim postoperativnim kontrolama nisu uočeni znakovi recidiva tumora. Želimo naglasiti mogućnost javljanja benignih tumora žlijezda slinovnica u području nosa, kao što je kod naše bolesnice nađen adenom bazalnih stanica nosnog septuma.

Također je potrebno naglasiti i važnost redovitih postoperativnih kontrola bolesnika s ovom vrstom tumora, jer bez obzira na to što je riječ o benignoj skupini tumora posjeduju značajan potencijal za nastanak malignih recidiva, kao i metastaziranja, što je do sada opisano u nekoliko slučajeva.[9]

LITERATURA


1. *Seifert G, Michlke A, Hanubrich J i sur.* Diseases of the salivary glands: Pathology, diagnosis, treatment, and facial nerve surgery. Stuttgart: Georg Thieme; 1986, str. 186–92.
2. *Batsakis JG, Luna MA.* Undifferentiated carcinomas of the salivary glands. Ann Otol Rhinol Laryngol 1991;100:687–90.
3. *Compagno J, Wong RT.* Intranasal mixed tumors (pleomorphic adenomas) a clinicopathologic study of 40 cases. Am J Clin Pathol 1977; 68:213–8.
4. *Bergström B, Biörklund A.* Pleomorphic adenoma of the nasal septum: Report of two cases. J Laryngol Otol 1981;95:179–81.
5. *Jassar P, Stafford ND, MacDonald AW.* Pleomorphic adenoma of the nasal septum. J Laryngol Otol 1999;113:483–5.
6. *Tahlan A, Nanda A, Nagarkar N, Bansal S.* Pleomorphic adenoma of the nasal septum: A case report. Am J Otolaryngol 2004;25:118–20.
7. *Zahirovic A, Mackle T, Walsh M.* Pleomorphic adenoma of the nasal septum. Ann Otol Rhinol Laryngol 2004;113:210–1.
8. *Vaze P, Aterman K, Hutton C.* Monomorphic adenoma of the nasal septum in a newborn (case report and ultrastructural findings). J Laryngol Otol 1983;97:251–9.
9. *Freeman SB, Kennedy KS, Parker GS, Tatum SA.* Metastasizing pleomorphic adenoma of the nasal septum. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1990;116:1331–3.


* * *

# Vijesti
# News


HRVATSKO DRUŠTVO ZA DEBLJINU
HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA

*organizira*

**3. HRVATSKI KONGRES O DEBLJINI**

***u Opatiji od 4. do 6. travnja 2008.***
***u hotelu »4 opatijska cvijeta«***

**Kotizacija:** – za specijaliste 400,00 kn
– za specijalizante 200,00 kn

**Kontakt osoba za informacije:** mr. sc. Jozo Jelčić
Tel. i fax: +385 1 242 18 67

**Organizator kongresa:** Top tours
telefon: +385 1 4847 604, telefax +385 1 4847 606,
e-mail: top-tours@zg.t-com.hr, www.toptours-croatia.com

# BOLEST SITNIH STRANIH ČESTICA – ASEPTIČKA NESTABILNOST TOTALNE ENDOPROTEZE ZGLOBA KUKA

## PARTICLE DISEASE – ASEPTIC LOOSENING OF THE TOTAL HIP ENDOPROSTHESIS

ROBERT KOLUNDŽIĆ, DUBRAVKO ORLIĆ*

**Deskriptori:** Artroplastika zgloba kuka – komplikacije; Osteoliza – etiologija; Upala – komplikacije; Odgovor na strano tijelo; Proteza, nedostatak

**Sažetak.** Ugradnjom totalne endoproteze zgloba kuka poboljšava se funkcionalnost, radna sposobnost i kvaliteta života bolesnika u kojih je zglob kuka nefunkcionalan zbog različitih uzroka. Glavna kasna komplikacija ovog zahvata jest aseptička nestabilnost endoproteze koja rezultira ponovnom nefunkcionalnošću i zahtijeva korektivne kirurške zahvate. Nestabilnost je posljedica aseptičke upale u okolici endoprotetskih komponenti koja nastaje zbog oslobađanja sitnih djelića endoprotetskog materijala. Zbog prisutnosti takvih sitnih stranih čestica aseptičku nestabilnost endoproteze kuka nazivamo »bolest sitnih stranih čestica«. Važni medijatori upalnog procesa su brojni citokini poput interleukina 6 (IL-6), tumor-nekrotizirajućeg čimbenika alfa (TNF-alfa), transformirajućeg čimbenika rasta beta 1 (TGF-beta 1) i stanični čimbenici (npr. makrofazi, histiociti). U najvažnije čimbenike koji utječu na rizik od nastanka aseptičke nestabilnosti spadaju dob bolesnika, spol, indeks tjelesne mase, razlog za ugradnju endoproteze, tip endoproteze (materijala) i iskustvo operatera. Međutim, svi oni zajedno objašnjavaju samo mali dio varijabilnosti pojave ove komplikacije – još je uvijek u velikoj mjeri nepoznato zašto se ona u nekih bolesnika javlja, a u drugih ne. Uvriježeno je mišljenje da postoje »o bolesniku ovisni čimbenici«, a koji nisu demografski, koji određuju individualnu »sklonost« razvoju aseptičke nestabilnosti.

**Descriptors:** Arthroplasty, replacement, hip – adverse effects; Osteolysis – etiology; Inflammation – complications; Foreign-body reaction; Prosthesis failure

**Summary.** Total hip arthroplasty (THA) improves the ability and quality of life in patients with hip dysfunction due to different causes. Aseptic loosening is the major cause of the late hip endoprosthesis failure. It results from aseptic inflammatory reaction induced by the implant wear debris accumulating at the prosthesis interface, and is mediated by numerous cellular and humoral factors[1]. Due to presence of wear debris we call aseptic loosening of the total hip endoprosthesis as »particle disease«. In the most important of factors affecting the risk of aseptic instability include patient's age, sex, body mass index, underlying morbidity (reason for THA), endoprosthetic material and surgeon's skill. However, taken together, all these factors explain only a minor part of variability of this phenomenon. Factors that are decisive for the occurrence of aseptic instability are still largely unknown. The existence of »individual disposition« for development of aseptic instability that is not determined by demographic or biomechanical factors is well recognized.

Liječ Vjesn 2008;130:16–20

Razvoj tehnika ugradnje totalnih endoproteza početkom 70-ih godina 20. stoljeća revolucionarizirao je liječenje degenerativnih promjena zgloba kuka te omogućio uklanjanje boli, kao i poboljšanje funkcije zgloba s posljedičnim poboljšanjem kvalitete života oboljelih.[1]

Uz mnogobrojne, nesumnjivo pozitivne rezultate, jedan dio endoproteza može završiti određenim komplikacijama. Najvažnija kasna specifična komplikacija ovog zahvata jest nastanak nestabilne endoproteze, a najčešći oblik je tzv. aseptička nestabilnost. Njezino je glavno obilježje aseptička upalna reakcija u okolici ugrađenih komponenti te postepena blaga demineralizacija kosti, a takav proces nazivamo »bolest sitnih stranih čestica«.[2–5]

### Što je »bolest sitnih stranih čestica«?

Bolest sitnih stranih čestica je upalna reakcija u okolici ugrađenih komponenti koja uzrokuje postepenu blagu demineralizaciju kosti i rezultira krajnjim kritičnim gubitkom kosti za stabilnost endoproteze[6–9] (slika 1).

Gubitak kosti nakon ugradnje endoproteze ozbiljan je problem u revizijskoj operaciji te može ograničiti opseg rekonstruktivnog zahvata, odnosno otežava nam značajno reoperaciju. Postoje četiri situacije koje negativno utječu na održavanje koštane mase nakon ugradnje endoproteze, a to su: 1. kad imamo sekundarni gubitak kosti nastao kao posljedica debrisa stranih čestica s rezultirajućom upalnom reakcijom; 2. fiziološko adaptivno koštano remodeliranje koje ovisi o dobi i aktivnosti osobe; 3. sekundarni »stres shelding« zbog osobina materijala i površinskih svojstava endoproteza; 4. gubitak kosti kao posljedica prirodnog starenja.

Sekundarni gubitak kosti nastao kao posljedica debrisa stranih čestica s rezultirajućom upalnom reakcijom nastaje zbog odgovora organizma na lokalnu prisutnost sitnih stranih čestica koje se oslobađaju trošenjem (abrazija i/ili trenje) i korozijom acetabularne komponente bescementnih endoproteza i/ili oslobađanjem i trošenjem na kontaktnim površinama obih komponenti endoproteza i kosti ili na kontak-

* **Klinika za ortopediju Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb** (dr. sc. Robert Kolundžić, dr. med.; prof. dr. sc. Dubravko Orlić, dr. med.)

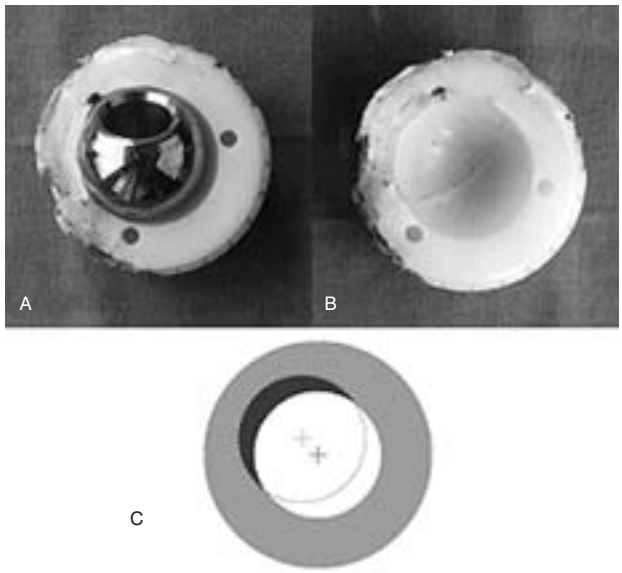
Adresa za dopisivanje: Dr. sc. R. Kolundžić, Klinika za ortopediju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Šalata 6, 10 000 Zagreb

Primljeno 31. kolovoza 2007., prihvaćeno 29. studenoga 2007.




Slika 1. *Nakon ugrađene totalne endoproteze kuka gdje je acetabularni dio endoproteze pozicioniran u ispravnom položaju, dobar inklinacijski kut (A) te dvanaest godina nakon primarne ugradnje nastala je aseptička nestabilnost endoproteze kuka uz migraciju acetabularnog dijela (B).*

Picture 1. *After implantation of the total hip endoprothesis the acetabular is in a good position, with a good inclination angle (A). Twelve years after primary implantation aseptic instability of the hip endoprothesis occured with migrataion of the acetabular part.*

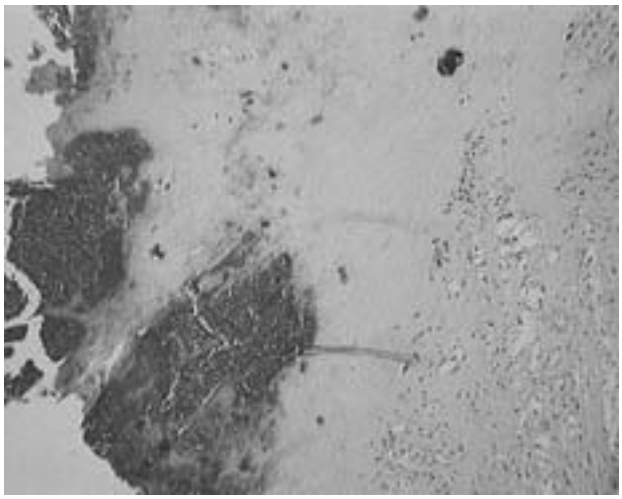



Slika 2. *Prikaz ekscentrično položene glave u acetabulumu (A), što upućuje na djelomično istrošeni polietilen acetabularnog dijela (primjećuje se razlika u sjaju polietilena između oštećenog i neoštećenog dijela) (B) te shematski prikaz istrošenog polietilena.*

Picture 2. *Eccentrically positioned head within the acetabulum (A) with partial abrasion (debris wear) of the polyethilene of the acetabular part (brightness difference could be obsereved between the damaged and undamaged part) (B) and schematic representation of the worn-out polyethilene.*

tima kosti s koštanim cementom. Najčešće se trenjem metalne glave endoproteze u polietilenskom acetabulumu oslobađaju velike količine sitnih stranih čestica (slika 2). Postoje tri mehanizma širenja stranih čestica: 1. transport preko perivaskularnih limfnih prostora; 2. regionalno širenje per kontinuitatem; 3. pasivna diseminacija preko otvorenih prostora koji komuniciraju. Transport putem makrofaga u perivaskularnim limfnim prostorima može odnijeti strane čestice dosta daleko od mjesta stvaranja u novoformiranim kapsulama oko zglobova, koštanoj srži i u tkivima na granici između kosti i implantata (slika 3). Takve strane čestice (metal, koštani cement, polietilen) koje su prisutne u kritičnoj koncentraciji, koja je individualna, na lokalnoj razini (periprotetski) izaziva kroničnu upalnu reakciju odnosno bolest sitnih stranih čestica.[10] U nastanku upalnog odgovora organizma postoji još jedan uvjet, a to je da su strane čestice izrazito sitne (do 10 μm) kako bi ih mononuklearni histiociti i multinuklearne gigantske stanice mogli fagocitirati.[11]

Složenost cijelog upalnog procesa upućuje na prisutnost velikog broja posrednika, i to: stanični (makrofazi, mononuklearni histiociti, fibroblasti) i humoralni (dokazani biokemijskim i imunohistokemijskim metodama). Među potonje se ubrajaju, na primjer, razni kemokini, interleukini /interleukin 1α (IL-1α), interleukin 1β (IL-1β), interleukin 6 (IL-6), interleukin 8 (IL-8)/, interferoni, tumor-nekrotizirajući čimbenik α (TNF-α1, od engl. tumor necrosis factor alpha), prostaglandin E2 (PGE2), zatim čimbenici rasta u koje ubrajamo: inzulinu sličan čimbenik rasta tipa 1 (IGF-1, od engl. insulin like growth factor) i transformirajući čimbenik poticanja rasta β (TGF-β, od engl. transforming growth factor beta) te čimbenik poticanja rasta kolonija makrofaga (M-CSF, od engl. macrofage colony stimulating factor) i, nadalje, receptorski aktivator jezgrenog čimbenika kapa-B (RANKL, od engl. receptor activator of NF kappa B ligand), osteoprotegerin, koštane morfogenetske proteine (BMP, od engl. bone morphogenic protein) i enzime poput laktat-dehidrogenaze, kolagenaze, gelatinaze i metaloproteinaze.[12–17]



Slika 3. *Velike količine stranih sitnih čestica koje se nalaze u međustaničnom prostoru.*

Picture 3. *Large amounts of small particles in the intercellular space.*

Točna uloga i funkcionalno značenje ovih molekula u nastanku nestabilnosti endoproteza nisu još potpuno poznati, no jasno je da se radi o složenoj interakciji staničnih i humoralnih čimbenika koji podržavaju upalu te, izravno ili neizravno, dovode do resorpcije kosti.[18]

Općeprihvaćeno je stajalište da je razvoj bolesti sitnih stranih čestica postupan proces koji započinje oslobađanjem djelića endoprotetskog materijala zbog trenja dvaju dijelova endoproteze ili dijelova endoproteze i kosti. U nekih su bolesnika u proces uključeni i specifični imunosni mehanizmi poput T-limfocitima posredovane preosjetljivosti tipa IV.[18] Uzaludno nastojanje makrofaga da »svladaju« fagocitirane

čestice s vremenom postaje štetno, zato što izlučuju medijatore upale, ali i medijatore koji sudjeluju pri koštanom remodeliranju. Također je poznato da aktivirani makrofazi pokreću daljnju opsežniju lokalnu reakciju koja, u konačnici, rezultira neravnotežom osteoblastičke i osteoklastičke aktivnosti, odnosno osteolizom kosti, što se na kraju i klinički manifestira prisutnošću aseptičke nestabilnosti endoproteze zgloba kuka sa svim subjektivnim i objektivnim znakovima kod bolesnika.

## Materijali od kojih se izrađuju dijelovi endoproteze kao čimbenici koji utječu na pojavljivanje bolesti sitnih stranih čestica

Mnoge legure, plastični materijali, a u posljednje vrijeme i keramika koji se primjenjuju u konstrukciji endoproteza kuka, danas, teorijski, jamče gotovo neograničenu trajnost endoproteze, odnosno njezin minimalni koeficijent trošenja. Medutim, činjenica je da u kliničkoj praksi trajnost ugrađene endoproteze dobiva posve drugačiju dimenziju.[19]

Stoga jedan od uzroka nastanka ovih komplikacija jesu materijali od kojih se izrađuju dijelovi endoproteze. Svakako je potrebno istaknuti visokomolekularni polietilen, koji služi za izradu cijelog acetabularnog dijela cementnih endoproteza, ili umetka kod bescementnih acetabularnih dijelova. Dugo je postojala dvojba može li se pojava agresivne osteolize oko dijelova endoproteze objasniti djelovanjem metala, koštanog cementa – metilmetakrilat, odnosno visokomolekularnog polietilena, ili je svaki od tih sastojaka pojedinačno odgovoran za nastanak komplikacije. Ipak, već je dugo vremena poznato da je polietilen neprikladan materijal za izradu implantata, jer oslobađa velik broj čestica.

Zahvaljujući ključnoj ulozi količine čestica u poticanju procesa aseptičke upale, tj. združenosti količine oslobođenog materijala i intenziteta procesa, ova se bolest naziva i »bolest sitnih stranih čestica«.[18]

Stoga se danas rabe različiti materijali te velik broj modela endoproteza, za koje često nema dovoljno podataka koji bi eventualno upućivali na razlike u učestalosti nastanka aseptičke nestabilnosti.[20] Danas se, ipak, zna da je rizik od pojave aseptičke nestabilnosti u svih oblika bescementnih endoproteza obloženih hidroksiapatitom manji u odnosu na cementne endoproteze (bilo femoralne, bilo acetabularne dijelove), a najviši je rizik u hidroksiapatitom neobloženih bescementnih endoproteza.[21] Unatoč razlikama u učestalosti, aseptička nestabilnost javlja se uz svaki tip materijala ili endoproteze, pri čemu posreduju isti mehanizmi/medijatori.[3]

Vrsta i količina oslobođenih sitnih stranih čestica dvije su osobitosti, pri čijem je tumačenju potreban oprez kada gledamo s kliničkog aspekta.[18,22] Osteoliza, nerijetko i opsežna, kao i količina oslobođenih čestica, vidljiva je i kod klinički stabilnih endoproteza. Stoga se nameće pitanje koji još čimbenici određuju poticanje upalnog procesa, neovisno o količini oslobođenih čestica.

## Demografski čimbenici

*Dob*. Analize velikih serija (poput onih temeljenih na norveškom ili švedskom registru) endoproteza kuka, s više tisuća ili više desetina tisuća endoproteza[23–25] pokazuju da je rizik od nastanka aseptičke nestabilnosti veći, odnosno da je vrijeme preživljenja endoproteze (aseptička nestabilnost kao ishod) kraće, u ljudi kojima se endoproteza ugrađuje u mlađoj životnoj dobi. Pritom rezultat ne ovisi o bolesti koja je uzrokovala potrebu za ugradnjom endoproteze, o vrsti endoproteze i materijala, spolu i drugim čimbenicima. Ishod je lošiji za bolesnike koji su u vrijeme ugradnje endoproteze mlađi od 55 godina, u odnosu na one u dobi višoj od 55 godina.[24,25] Također je lošiji za osobe mlađe od 46 godina u odnosu na bolesnike u dobi 46–55 godina.[24,25] Lošiji ishodi u mlađih bolesnika mogli bi biti posljedica veće fizičke aktivnosti, i posljedično, većeg opterećenja endoproteze u mlađoj životnoj dobi pa time i većeg trenja između dijelova endoproteze.[21]

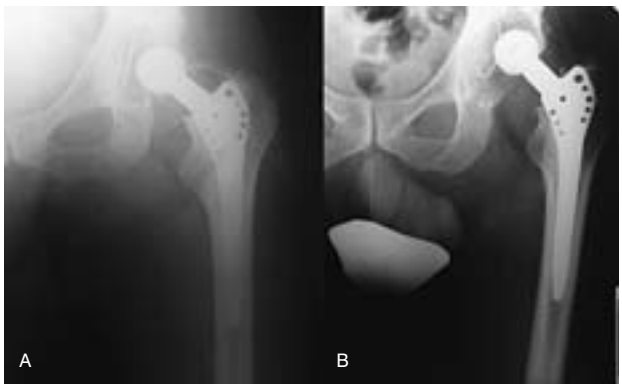
*Spol.* U presječnoj studiji, Wilkinson i suradnici[24] analizirali su 217 bolesnika u kojih je nastala aseptička nestabilnost endoproteze i 267 bolesnika sa stabilnim endoprotezama. U studiji nije analizirano vrijeme preživljenja endoproteze: od ugradnje do pojave aseptičke nestabilnosti, već združenost pojave aseptičke nestabilnosti s pojedinim čimbenicima. U logističkoj binarnoj regresijskoj analizi (aseptička nestabilnost da/ne), uz korekciju za utjecaj dobi, endoproteze, vremena proteklog od ugradnje endoproteze i razloga za ugradnju endoproteze, mogućnost nastanka aseptičke nestabilnosti bila je nešto veća, iako ne statistički značajno, u muškaraca (omjer mogućnosti 1,4; 95% granice pouzdanosti 1,0 do 2,0; p=0,09). S druge strane, ciljano istraživanje »preživljenja« endoproteze (do pojave aseptičke nestabilnosti) na 4600 endoproteza u bolesnika kod kojih su endoproteze ugrađene zbog primarne osteoartroze i u dobi mlađoj od 55 godina, a koje je temeljeno na podacima iz finskog registra[21] pokazalo je da je rizik od pojave aseptičke nestabilnosti veći uz graničnu značajnost (relativni rizik 1,2; 95% granice pouzdanosti 1,0–1,4; p=0,05), odnosno preživljenje endoproteze kraće je kod žena, neovisno o tipu endoproteze ili drugim čimbenicima. U skladu s time, zasad nema jednoznačnih podataka o spolu kao predviđajućem čimbeniku za nastanak aseptičke nestabilnosti endoproteze kuka. Nastaje i u muškaraca i u žena pa razlike u odnosu na spol, ako i postoje, nisu posebno izražene.

## Biomehanički čimbenici

Stupanj fizičke aktivnosti i indeks tjelesne mase utječu na sile koje djeluju na endoprotezu, pa se također smatraju i biomehaničkim čimbenicima. Daljnji potencijalno važan čimbenik bile bi konstrukcijske, odnosno biomehaničke osobine endoproteze.[26] Postoji velik broj modela endoproteza koje se neznatno razlikuju s obzirom na detalj konstrukcije. Nema podataka na temelju kojih bi se došlo do zaključaka o razlikama u pojavnosti aseptičke nestabilnosti koja bi se mogla pripisati konstrukcijskim svojstvima endoproteze. Također, nema podataka koji bi upućivali da su kiruški zahvati, koje je katkad potrebno izvesti uz ugradnju endoproteze (acetabuloplastika ili pak osteotomija trohantera), a koji mijenjaju biomehaničku situaciju u zglobu kuka, važni za pojavnost aseptičke nestabilnosti endoproteze.

S druge strane, inklinacijski kut acetabuluma postignut prilikom ugradnje endoproteze, značajno utječe na pojavu aseptičke nestabilnosti (slika 4). Naime, cilj je ostvariti kut od 45 stupnjeva, pri čemu se toleriraju odstupanja od +/– 5 stupnjeva. Nepovoljan inklinacijski kut acetabuluma zbog loše biomehanike samog zgloba i posljedično većeg trenja između dijelova endoproteze povećava rizik od nastanka aseptičke nestabilnosti endoproteze.[27–31] Nažalost, pokazalo se, međutim, da do aseptičke nestabilnosti endoproteze dolazi i kod zadovoljavajućeg inklinacijskog kuta (40 – 50 stupnjeva).[27]

*Indeks tjelesne mase.* Pretjerena tjelesna masa (indeks tjelesne mase >25, a posebno >30) jest klasičan čimbenik koji pridonosi (pre)opterećenju koštano-mišićnog sustava pa




Slika 4. *Prikaz slučaja s lošim položajem acetabularnog dijela endoproteze kuka (loš inklinacijski kut) što utječe na loše biomehaničke odnose u zglobu (točkasto opterećenje), a u takvim je uvjetima prisutan veći rizik od nastanka aseptičke nestabilnosti endoproteze kuka (A) te 10 godina nakon ugradnje primarne ugradnje totalne endoproteze kuka razvila se aseptička nestabilnost acetabularnog dijela endoproteze kuka (B).*

Picture 4. *A case with badly positioned accetabluar part of the hip endoprothesis (bad inclination angle) that causes poor biomechanical inter-relationships within the joint, resulting in a great risk of development of asseptic instability of the hip endoprothesis (A). Ten years after the primary imapantation of total hip endoprotesis asseptic instability of the acetabular part has developed (B).*



Slika 5. *Zbog izrazitih sekundarnih degenerativnih promjena ugrađena je totalna endoproteza kuka prije 15 godina uz dodatno nadsvođenje acetabularne komponente s pomoću autolognog koštanog transplantata (acetabuloplastika). Kod ovakvih slučajeva biomehanički preduvjeti nisu jednaki, oni su lošiji nego kod bolesnika s endoprotezom kuka ugrađenom gdje nema biomehaničkih promjena npr. kao kod primarnih degenerativnih promjena kuka.*

Picture 5. *Due to heavy secondary degenerative changes total hip endoprothesis is implanted with additional accetabuloplasty with autolog bone transplant. In such cases biomechanical pre-conditions are worse than in patients without prominent biomechanical changes e.g. in primary degenerative changes of the hip.*

tako i endoproteze kuka. Međutim, istraživanje utjecaja visokog indeksa tjelesne mase na pojavu aseptičke nestabilnosti združeno je s određenim problemima. Naime, s obzirom na to da se radi o istraživanjima »vremena proteklog do događaja«, u kojima se bolesnici prate tijekom duljeg razdoblja (npr. 10-ak i više godina), utjecaj pojedinih potencijalnih čimbenika na preživljavanje endoproteze analizira se uz pretpostavku »stalnog rizika« (»constant hazard assumption«). Pretpostavka je da je rizik stalan tijekom vremena (npr., dob u vrijeme operacije, vrsta endoproteze, spol, bolest koja je dovela do potrebe za endoprotezom itd.). Indeks tjelesne mase može se tijekom vremena znatno mijenjati. Među literaturnim podacima nema praktično ni jedne studije u kojoj je indeks tjelesne mase uključen u analizu pojavnosti aseptičke nestabilnosti kao varijabla ovisna o vremenu. Stoga je teško realno procijeniti utjecaj ovog čimbenika na pojavu aseptičke nestabilnosti. U jednoj studiji kraćeg trajanja, indeks tjelesne mase >30 i vrijeme ugradnje endoproteze, identificiran je kao negativan čimbenik za preživljenje endoproteze.[26] Svakako treba naglasiti da se aseptička nestabilnost javlja i u bolesnika s trajno fiziološkim indeksom tjelesne mase.

### Ostali čimbenici

*Bolest zbog koje je ugrađena endoproteza.* Na temelju analize oko 54.000 endoproteza iz norveškog registra endoproteza kuka,[32] zaključeno je da je rizik nastanka aseptičke nestabilnosti veći u bolesnika s razvojnim anomalijama kuka, u odnosu na one kojima je endoproteza ugrađena zbog drugih razloga (npr. primarna osteoartroza, aseptička nekroza glave bedrene kosti, ozljeda itd.) (slika 5).

*Iskustvo operatera i vrijeme trajanja operacije.* Na temelju analize oko 32.000 endoproteza (cementne i bescementne endoproteze) iz norveškog registra[30,33] pokazano je da iskusniji operateri (mjereno brojem godišnjih operacija) prosječno troše manje vremena za ugradnju endoproteze u odnosu na manje iskusne operatere. Neovisno o dobi i spolu bolesnika, tipu endoproteze ili bolesti koja je dovela do potrebe za endoprotezom, rizik od nastanka aseptičke nestabilnosti bio je veći kod bolesnika liječenih od manje iskusnih. Rizik od aseptičke nestabilnosti veći je ako operacije traju dulje od prosječnih 90 minuta. Također, rizik je veći ako operacija traje kraće od 50 minuta.

*Individualna sklonost bolesnika.* Svi gore spomenuti čimbenici zajedno objašnjavaju samo mali dio varijabilnosti u pojavi aseptičke nestabilnosti, jer se ona javlja i u bolesnika koji su u doba ugradnje starije životne dobi, i u onih s kontinuirano zadovoljavajućim indeksom tjelesne mase, dobrog inklinacijskog kuta acetabuluma, u oba spola, uza sve tipove endoprotetskog materijala, i kada ugradnju obavlja iskusan operater.[27] Drugim riječima, aseptička nestabilnost je sigurno multifaktorijska pojava, a čimbenici koji ključno određuju hoće li se (i kada) ili ne ona u pojedinog bolesnika razviti još uvijek su u velikoj mjeri nepoznati. Uvriježeno je mišljenje da postoje »o bolesniku ovisni čimbenici«, a koji nisu demografski ili biomehanički, koji ključno određuju individualnu »sklonost« razvoju aseptičke nestabilnosti.[34]

Individualna sklonost razvoju aseptičke nestabilnosti endoproteze u velikoj mjeri određena je determiniranom »molekularnom podlogom« za razvoj lokalne upale. Iako u nastanku aseptičke nestabilnosti sudjeluje niz različitih staničnih i humoralnih medijatora koji su dokazani i dobro dokumentirani temeljem biokemijskih i imunohistokemijskih nalaza, geni koji kodiraju medijatore odnosno citokine s dokazano važnom ulogom u tom procesu čine se »dobrim kandidatima« za početna istraživanja »genetskog doprinosa« razvoju ovog stanja.

U znanstvenoj literaturi dostupne su samo dvije publikacije o »genskom« doprinosu u nastanku aseptičke nestabilnosti totalne endoproteze kuka. To su bile epidemiološki prognostičke studije koje sasvim potvrđuju odnosno upu-

ćuju na smjer prema individumu odnosno molekularnoj podlozi bolesti. Wilkinson i suradnici[24] izvijestili su o povezanosti polimorfizma u promotorskoj regiji *TNF-alfa* na poziciji –238 (–238; G/A tranzicija) s pojavom aseptičke nestabilnosti endoproteze zgloba kuka. U drugoj publikaciji mi izvješćujemo o postojanju združenosti polimorfizma u signalnoj sekvenci *TGF-beta 1* ($^{29}T \rightarrow C$) te polimorfizama u promotorskoj regiji *IL-6* (597G→A, –572G→C) i povećanog rizika od aseptičke nestabilnosti.[35,36]

## Zaključak

U zaključku, praktično sva postojeća istraživanja čimbenika rizika od nastanka aseptičke nestabilnosti totalne endoproteze zgloba kuka bila su usmjerena na demografske (dob, spol), biomehaničke (indeks tjelesne mase, inklinacijski kut acetabuluma) i morbiditetne čimbenike (razlog za ugradnju proteze) te čimbenike vezane za svojstva materijala (cementne, bescementne, obložene ili neobložene proteze) i vještine operatera. Ukupno, svi ti čimbenici objašnjavaju samo mali dio varijabilnosti pojave aseptičke nestabilnosti endoproteze kuka, pa su čimbenici koji ključno određuju hoće li se (i kada) ili ne ona u pojedinog bolesnika razviti još uvijek u velikoj mjeri nepoznati. Uvriježeno je mišljenje da postoje »o bolesniku ovisni čimbenici«, a koji nisu demografski ili biomehanički, koji ključno određuju individualnu »sklonost« razvoju aseptičke nestabilnosti.

Stoga će biti potrebno nastaviti s istraživanjima koja će pridonijeti razumijevanju genetske osnove aseptičke nestabilnosti endoproteze kuka, a iz toga mogu nastati važne praktične posljedice: identifikacija određenog genotipa (polimorfizma) mogla bi poslužiti kao važan čimbenik za procjenu rizika od aspetičke nestabilnosti za svakoga pojedinog bolesnika, pomoći u odluci o izboru endoprotetskog materijala (tipa endoproteze), uvjetovati individualno orijentiran program postoperativnog praćenja što može uključiti i individualan farmakološki pristup u pokušaju supresije lokalne upale.

*Rad je napravljen u Klinici za ortopediju Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb.*

LITERATURA


1. *Orlić D.* Aloartroplastika kuka. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1986.
2. *Crowther JD, Lachiewicz PF.* Survival and polyethylene wear of porous-coated acetabular components in patients less than fifty years old – Results at nine to fourteen years. J Bone Joint Surg Am 2002;84: 729–735.
3. *Maloney WJ, Peters P, Engh CA, Chandler H.* Severe osteolysis of the pelvic in association with acetabular replacement without cement. J Bone Joint Surg Am 1993;75:1627–1635.
4. *Santavirta S, Nordstrom D, Metsarinne K, Konttinen YT.* Biocompatibility of polyethylene and host response to loosening of cementless total hip replacement. Clin Orthop 1993;297:100–110.
5. *Willert HG, Bertram H, Buchhort GH.* Osteolysis in alloarthroplasty of the hip: The role of ultra-high molecular weight polyethylene wear particles. Clin Orthop 1990;258:95.
6. *Hernandez JR, Keating EM, Faris PM i sur.* Polyethylene wear in uncemented acetabular components. J Bone Joint Surg (Br) 1994;76: 263–6.
7. *Garcia-Cimbrelo E, Munuera L.* Early and late loosening of the acetabular cup after low-friction arthroplasty. J Bone Joint Surg (Am) 1992;74:1119–29.
8. *Schmalzried TP, Jasty M, Harris WH.* Periprosthetic bone loss in total hip arthroplasty. J Bone Joint Surg (Am) 1992;74:849–63.
9. *Lombardi AV, Mallory TH, Vaugh BK, Drouliiard P.* Aseptic loosening in total hip arthroplasty secondary to osteolysis induced by wear debris from titanium-alloy modular femoral heads. J Bone Joint Surg (Am) 1989;71:1337–42.
10. *Jones LC, Hungerford DS.* Cement disease. Clin Orthop 1987;225: 192–206.
11. *Murray DW, Rushton N.* Macrophages stimulate bone resorption when they phagocyte particles. J Bone Joint Surg (Br) 1990;72:988–92.
12. *Editoral.* Cytokines and bone metabolism. Calcif Tissue Int 1993;53: 293–296.
13. *Shanbhag AS, Jacobs JJ, Black J, Galante JO, Glant TT.* Cellular mediators secreted by interfacial membranes obtained at revision total hip arthroplasty. J Arthroplasty 1995;10:498–506.
14. *Greenfield EM, Bi YM, Ragab AA, Goldberg VM, Van de Motter RR.* The role of osteoclast differentiation in aseptic loosening. J Orthop Res 2002;20:1–8.
15. *Vermes C, Chandrasekaran R, Jacobs JJ, Galante JO, Roebuck KA, Glant TT.* The effects of particulate wear debris, cytokines, and growth factors on the functions of MG-63 osteoblasts. J Bone Joint Surg Am 2001;83:201–211.
16. *Chiba J, Maloney WJ, Inoue K, Rubash HE.* Biochemical analyses of human macrophages activated by polyethylene particles retrieved from interface membranes after failed total hip arthroplasty. J Arthroplasty 2001;16:101–105.
17. *Takagi M, Santavirta S, Ida H i sur.* High-turnover periprosthetic bone remodeling and immature bone formation around loose cemented total hip joints. J Bone Miner Res 2001;16:79–88.
18. *Gallo J, Kaminek P, Ticha V, Rihakova P, Ditmar R.* Particle disease. A comprehensive theory of periprosthetic osteolysis: a review. Biomed Papers 2002;146:21–28.
19. *Morrey BF.* Instability after total hip arthroplasty. OCNA 1992;23: 237–48.
20. *Aamodt A, Nordsletten L, Havelin LI, Indrekvam K, Utvag SE, Hviding K.* Documentation of hip prostheses used in Norway: a critical review of the literature from 1996–2000. Acta Orthop Scand 2004;75:663–676.
21. *Eskelinen A, Remes V, Helenius I, Pulkkinen P, Nevalainen J, Paavolainen P.* Total hip arthroplasty for primary osteoarthrosis in younger patients in the Finnish arthroplasty register. Acta Orthop 2005;76: 28–41.
22. *Wilkinson MJ, Hamer AJ, Rogers A, Stockley I, Eastell R.* Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in aseptic loosening after total hip arthroplasty. J Orthop Res 2003;21:691–696.
23. *Schulitz KP, Dustmann HO.* Komplikationen der Totalendoprothese. Arch Orthop Unfallchir 1976;85 (1):33–50.
24. *Wilkinson JM, Wilson AG, Stockley I i sur.* Variation in the TNF gene promoter and risk of osteolysis after total hip arthroplasty. J Bone Miner Res 2003;18:1995–2001.
25. *Malchau H, Herberts P, Eisler T, Garellick G, Soderman P.* The Swedish total hip replacement register. J Bone Joint Surg (Am) 2002;84: Suppl 2:2–20.
26. *Smith PN, Ling RSM, Taylor R.* The influence of weight-bearing on the measurement of polyethylene wear in THA. J Bone Joint Surg (Br) 1999;81:259–65.
27. *Kolundžić R, Šulentić M, Smerdelj M, Orlić D, Trkulja V.* Stability of endler cementless polyethylene acetabular cup: long-term follow-up. Croat Med J 2005;46:261–7.
28. *Kolundžić R.* Utjecaj biomehaničkih činitelja na opseg i učestalost polietilenske bolesti kod endoproteza zgloba kuka (magistarski rad). Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2002.
29. *Kordelle J, Starker M.* Migration analysis of cemented Muller polyethylene acetabular cups versus cementfree Zweymuller screw-attached acetabular cups. Z Orthop Ihre Grenzgeb 2000;138:46–51.
30. *Smabrekke A, Espehaug B, Havelin LI, Furnes O.* Operating time and survival of primary total hip replacements. An analysis of 31745 primary cemented and uncemented total hip replacements from local hospitals reported to the Norwegian Arthroplasty Register 1987–2001. Acta Ortop Scand 2004;75:524–32.
31. *Eskelinen A, Remes V, Helenius I, Pulkkinen P, Nevalainen J, Paavolainen P.* Uncemented total hip arthroplasty for primary osteoarthritis in young patients: a mid- to longterm follow-up study from the Finnish Arthroplasty Register. Acta Orthop. 2006;77:1:57–70.
32. *Furnes O, Lie SA, Espehaug B, Vollset SE, Engesaeter LB, Havelin LI.* Hip diseas and the prognosis of total hip replacements. A review of 53698 primary total hip replacements reported to the Norwegian arthroplasty register 1987–99. J Bone Joint Surg (Br) 2001;83:579–86.
33. *Puolakka TJS, Pajamäkil KJJ, Halonen PJ, Pulkkinen PO, Paavolainen P, Nevalainen JK.* The Finnish Arthroplasty Register Report of the hip register. Acta Orthop Scand 2001;72:5:433–41.
34. *Archibeck MJ, Jacobs JJ, Roebuck KA, Glant TT.* The basic science of periprosthetic osteolysis. Instr Course Lect 2001;50:185–195.
35. *Kolundžić R, Orlić D, Trkulja V, Pavelić K, Gall Trošelj K.* Single nucleotide polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene promoter, tumor necrosis factor-α (TNF-α) gene promoter and transforming growth factor-β1 (TGF-β1) gene signal sequence as predictors of time to onset of aseptic loosening after total hip arthroplasty – a preliminary study. J Orthop Sci 2006;11:6:592–600.
36. *Kolundžić R.* Utjecaj polimorfizma u genima za interleukin 6 (IL-6), tumor-nekrotizirajući čimbenik – alfa 1 (TNF-α 1) i transformirajući čimbenik rasta – beta 1 (TGF-β1) na stabilnost endoproteza zgloba kuka (disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2006.

# POSTPRANDIJALNA HIPERGLIKEMIJA KAO ČIMBENIK RIZIKA U NASTANKU ENDOTELNE DISFUNKCIJE – mogućnosti prevencije

## POSTPRANDIAL HYPERGLYCEMIA AS A RISK FACTOR IN THE DEVELOPMENT OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION – how to prevent?

SPOMENKA LJUBIĆ, JOZO BORAS, VINKO VIDJAK*

**Deskriptori:** Hiperglikemija – komplikacije, patofiziologija, farmakoterapija; Postprandijalni period; Vaskularni endotel – patofiziologija; Šećerna bolest, komplikacije – patofiziologija; Oksidativni stres – fiziologija; Upala – patofiziologija

**Sažetak.** Šećerna bolest obilježena je nedostatnim stvaranjem inzulina i/ili nedostatnim iskorištavanjem glukoze u tkivima. Posljedica je hiperglikemija koja u konačnici vodi ka kroničnim komplikacijama šećerne bolesti. Za razvoj komplikacija smatra se važnom postprandijalna hiperglikemija koja dovodi do oksidativnog stresa i upalnog stanja, što uzrokuje endotelnu disfunkciju. Za supstancije u ispitivanju: superoksid dismutazu, katalazu, L-propionil karnitin, lipoičnu kiselinu, LY 333351, PJ34, FP15 smatra se da će biti djelotvorne u oksidativnom stresu te tako u ranoj fazi prevencije endotelnog oštećenja. Za razliku od ovih lijekova koji se još istražuju i na čiju kliničku primjenu još treba počekati, za tiazolidindione, statine i inhibitore renin-angiotenzinskog sustava je dokazano da posjeduju intracelularni antioksidativni potencijal uz njihove već etablirane indikacije. Time su otvorene široke mogućnosti da pravodobnim djelovanjem, usmjerenim na hiperglikemijska stanja te na posljedično nastali oksidativni stres, upalu i poremećeni sustav koagulacije, djelujemo na prevenciju endotelnog oštećenja prevenirajući tako i kasne komplikacije šećerne bolesti.

**Descriptors:** Hyperglycemia – complications, physiopathology, drug therapy; Postprandial period; Endothelium, vascular – physiopathology; Diabetes complications – physiopathology; Oxidative stress – physiology; Inflammation – physiopathology

**Summary.** Diabetes mellitus is characterised by insufficient insulin secretion and/or insufficient utilisation of glucose. It results in hyperglycemia which is the main reason for the development of late complications of diabetes mellitus. Postprandial hyperglycemia is important in the development of complications because it is accompanied with oxidative stress, inflammation and finally with endothelial dysfunction. Under investigation are superoxide dismutase, catalase, L-propionyl-carnitine, lipoic acid, LY 333351, PJ34, FP15 which is expected to be useful in oxidative stress and early prevention of complications. As opposed to these substances which are still under investigation, drugs like thiazolidinediones, statins and renin-angiotensin system inhibitors have proven, antioxidant effect, aside of their already known clinical indications. Today we have a lot of opportunities to reduce hyperglycemia but also oxidative stress, inflammation and disturbances of coagulation system, and so prevent in very early stages endothelial dysfunction and consequently the late complications of diabetes.

Liječ Vjesn 2008;130:21–25

Šećerna bolest najčešća je endokrina bolest, rizična poglavito zbog razvoja kroničnih komplikacija na očima, bubrezima, živcima te krvožilnom sustavu.

Godine 1869. Paul Langerhans otkriva otočiće u pankreasu koje je Leguesse 1893. godine nazvao Langerhansovim otočićima, a za koje se smatralo da su odgovorni za stvaranje supstancije koja snižava razinu glukoze u krvi koju je Meyer 1909. god. nazvao inzulinom.[1] Godine 1938. su β-stanice prvi put prepoznate kao izvor inzulina. Pretpostavlja se da će se incidencija šećerne bolesti podvostručiti u idućih 10–15 godina, a u azijskim zemljama potrostručiti.[2] Porast incidencije šećerne bolesti i intolerancije glukoze povezuje se s promjenom načina prehrane te sve većim brojem osoba s prekomjernom težinom.

Sindrom šećerne bolesti uključuje niz poremećaja čija se etiologija svakim danom sve više razjašnjava.[3] Za šećernu bolest se danas zna da nije samo posljedica nedovoljnog stvaranja i izlučivanja inzulina. Šećerna bolest ovisna o inzulinu primarno je posljedica razaranja ß-stanica autoimunosnim procesom. U tipu bolesti neovisnom o inzulinu, uz poremećenu sekreciju inzulina, važan je poremećaj rezistencija receptora perifernih tkiva na inzulin. U inzulinskoj rezistenciji inzulin se pojačano luči (stanje hiperinzulinemije) da kompenzira smanjenu osjetljivost inzulinskih receptora u tkivima. Kada se u jednom trenutku sposobnost gušterače da izluči kompenzatornu količinu inzulina smanji zbog apoptoze β-stanica Langerhansovih otočića, nastaje hiperglikemija. Hiperglikemija i hiperlipidemija u inzulinskoj rezistenciji dovode do apoptoze β-stanica Langerhansovih otočića i zatajenja njihove funkcije s također kasnije posljedičnim smanjenjem izlučivanja inzulina.[4,5]

Neupitna je povezanost regulacije glikemije i nastanka kroničnih komplikacija šećerne bolesti, i to mikrovaskularnih: nefropatije, neuropatije i retinopatije te makrovaskularnih. Razlog nastanku kroničnih komplikacija u značajnoj su mjeri promjene u krvnim žilama, točnije endotelu. Mikroalbuminurija kao biljeg nastanka nefropatije upravo je posljedica oštećenja krvnih žila u bubrezima, i to njihove propusnosti zbog promjena između endotelnih stanica i u bazalnoj membrani.[6] Kardiovaskularne bolesti imaju također u svojoj

* **Sveučilišna klinika »Vuk Vrhovac«, Zagreb** (prim. dr. sc. Spomenka Ljubić, dr. med.; dr. sc. Jozo Boras, dr. med.), **KB Merkur** (dr. sc. Vinko Vidjak, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. S. Ljubić, Sveučilišna klinika »Vuk Vrhovac«, 10 000 Zagreb, Dugi Dol 4a, e-mail: spomenka.ljubic@gmail.com

Primljeno 19. siječnja 2007., prihvaćeno 8. siječnja 2008.

osnovi promjene unutar endotela. U prijašnjim studijama kao prediktori kardiovaskularnih bolesti rabile su se vrijednosti glikemije natašte te vrijednost glikoziliranog hemoglobina (HbA1c). Povišene vrijednosti glikemije i inzulina natašte upućuju na prisutnu inzulinsku rezistenciju svojstvenu tipu 2 šećerne bolesti. Umnožak bazalne vrijednosti glikemije i inzulina/22,5 je HOMA-indeks. Povišene vrijednosti HOMA-indeksa biljeg su nastale inzulinske rezistencije i oštećene tolerancije glukoze u bolesnika te pretkazatelj povećanog rizika od nastanka šećerne bolesti.[7] Više puta citirana *UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS) pokazala je da su vrijednosti HbA1c dobri pretkazatelji ishemijske bolesti srca.[8] Porast HbA1c za 1% povećava rizik od kardiovaskularnih bolesti za približno 10%. U međunarodnoj verziji UKPDS pokazano je da je uz intenziviranu inzulinsku terapiji i sniženje HbA1c za 1% učestalost infarkta miokarda smanjena za 16%. Studijama koje su slijedile: Hoorn studija, Honolulu Heart Program, Chicago heart studija te DECODE utvrđeno je da je razina glukoze 1,5–2 h nakon obroka značajniji prediktor kardiovaskularnog rizika od glikemije natašte.[9] Slijedile su studije kojima je istražena povezanost hiperglikemije nakon obroka – postprandijalno i infarkta miokarda te postprandijalne glikemije i zadebljanja intime-medije karotidnih arterija.[10] Uz primjenu intenzivirane inzulinske terapije tijekom DIGAMI-studije utvrđena je znatno manja smrtnost u slučaju infarkta miokarda.[8]

Lijekovi iz skupine oralnih antidijabetika repaglinid i akarboza te brzodjelujući inzulini koji primarno djeluju na sniženje glikemije postprandijalno smanjuju rizik od kardiovaskularnih bolesti. Tijekom studije STOP-NIDDM dokazano je da je primjena akarboze povezana ne samo sa smanjenjem rizika od novonastale šećerne bolesti za 34% nego i sa smanjenjem rizika od kardiovaskularnih bolesti.[11] Recentnim studijama dokazan je učinak repaglinida te gliburida na biljege krvožilne upale te na zadebljanje intime-medije karotidne arterije.[8] Mjereno je sniženje interleukina 6 (IL-6) i C-reaktivnog proteina (CRP); rezultati su bili u prilog repaglinida. Zapažena je značajna povezanost zadebljanja intime-medije karotidne arterije i glikemije postprandijalno, ali ne i natašte.

## Mehanizmi nastanka kasnih komplikacija kao posljedice hiperglikemije

Danas se govori o više različitih mehanizama koji povezuju postprandijalnu hiperglikemiju i oštećenja krvnih žila u osoba sa šećernom bolesti. Zajedničkim uzrokom razvoja kasnih komplikacija šećerne bolesti: nefropatije, retinopatije, kardiovaskularnih bolesti te makroangiopatije danas se smatraju oštećenja koja nastaju unutar endotela, a koja su posljedica niza događaja potaknutih hiperglikemijom.[12]

### *Endotelna disfunkcija*

Endotelna disfunkcija javlja se rano tijekom šećerne bolesti i ogleda se u smanjenoj vazodilataciji koja je povezana s neodgovarajućom glikemijom. Utvrđeno je da je u razdobljima postprandijalne hiperglikemije smanjeno stvaranje i biovaljanost dušikovog oksida (NO).[12] Sniženje razine NO obrnuto je proporcionalno s visinom postprandijalne glikemije.

### *Završni produkti glikozilacije*

Jedan od važnih mehanizama kojim hiperglikemija dovodi do karakterističnih funkcionalnih i morfoloških promjena svojstvenih dijabetičkim komplikacijama jesu završni produkti glikozilacije (AGE). Funkcionalni proteini (enzimi, albumin, hemoglobin) i strukturalni proteini (kolagen i fibrilin) bivaju promijenjeni glikacijom. AGE se u većoj količini stvaraju intracelularno, u usporedbi s procesom ekstracelularno, dovodeći tako do promjene funkcije staničnih proteina. Tu se primarno radi o stanicama koje ne zahtijevaju inzulin za transport glukoze, a to su upravo mikrovaskularne endotelne stanice i neuroni. Ekstracelularno AGE dovode do promjena unutar matriksa, u interakciji matriksa i stanica, kao i između samih stanica.[13] Utvrđeno je da postoje specifični receptori za AGE (RAGE), primarno identificirani na monocitima, makrofazima, ali i na endotelnim stanicama. Vezanje AGE uz receptore na endotelnim stanicama dovodi i do prokoagulantnih promjena. Endotelni AGE-RAGE kompleksi mogu uzrokovati endotelnu hiperpermeabilnost koja je jedno od obilježja dijabetičke nefropatije i retinopatije.[14]

### *Stanične adhezijske molekule*

U stanju postprandijalne hiperglikemije povećano je stvaranje staničnih adhezijskih molekula: intracelularnih adhezijskih molekula (ICAM-1), vaskularnih staničnih adhezijskih molekula (VSAM-1) i E-selektina.[15] Smatra se da je hiperglikemija i u šećernoj bolesti i kod zdravih osoba jak stimulus za porast razine ICAM.[16] Za razliku od E-selektina koji nastaje ekskluzivno indukcijom endotelnih stanica od strane upalnih citokina, do ekspresije ICAM-1 i VCAM-1 dolazi u endotelnim stanicama i leukocitima na podražaj upalnih citokina, povišenih slobodnih masnih kiselina, oksidiranih lipoproteina male gustoće i završnih produkata glikozilacije.[17] Stanične adhezijske molekule važne su u procesu aterogeneze jer pojačavaju putovanje i adheziju leukocita, osobito monocita te migraciju u subendotelni prostor, što se smatra ranim stadijem u nastanku aterosklerotskog plaka. Povišena razina staničnih adhezijskih molekula može se smatrati ranim biljegom nastajanja endotelne disfunkcije.

### *Oksidativni stres*

Inzulinska rezistencija na koju upućuju visoke vrijednosti glikemije i inzulina bazalno nedvojbeno upozoravaju na loš tijek šećerne boleti i moguće komplikacije. Sve više studija međutim naglašava važnost postprandijalne hiperglikemije zbog njezine uloge u nastanku oksidativnog stresa koji vodi prema endotelnoj disfunkciji. Smatra se da već nivo glukoze od 6 mmol/L rezultira više nego dvostrukim porastom koncentracije reaktivnih oksidativnih radikala.[13]

Povišena glikemija postprandijalno dovodi u mitohondrijima do povećanog stvaranja superoksidnih aniona.[5,18] Superoksidni anioni, vežući NO, dovode do smanjenja djelotvornosti endotelnoga vazodilatatornog sustava uvelike remeteći homeostazu unutar krvožilnog sustava. Istodobno zbog povećanog stvaranja AGE dolazi do aktivacije protein kinaze-C (PKC) i nuklearnog faktora κB (NF-κB) te povećane ekspresije nikotinamid-adenin-dinukleotidfosfat (NADPH)-oksidaze koja uzrokuje pojačano stvaranje superoksidnih aniona. Povećano stvaranje superoksidnih aniona popraćeno je smanjenom aktivnošću endotelne NO sintaze (eNOS), ali pod utjecajem PKC i NF-κB pojačana je ekspresija inducirane NO sintaze (iNOS). Konačan je rezultat pojačano stvaranje NO. Superoksidni anioni i povišena koncentracija dušik oksida dovode do povećanog stvaranja peroksinitrata koji oštećuje deoksiribonukleinsku kiselinu (DNA). Peroksinitarat se smatra jednim od najjačih oksidansa u tijelu. Stvaranje

peroksinitrata može se mjeriti prisutnošću nitrotirozina koji je odgovoran za oštećenje endotela. Shishehbor i suradnici smatraju ga prediktorom kardiovaskularnih bolesti i upućuju na mogućnost njegove modulacije uz terapiju statinima.[19] Oštećena DNA aktivira nuklearni enzim poli(ADP-riboza)polimerazu koja utječe na gliceraldehid 3-fosfatdehidrogenazu, što ima za posljedicu smanjenje koncentracije transportera za glukozu – GLUT4. Sve to rezultira nastankom inzulinske rezistencije čime se mišićne stanice i adipociti brane od prevelikog ulaska glukoze.[20] Endotelne stanice i β-stanice gušterače su neovisne o inzulinu te zbog pretjeranog ulaska glukoze i slobodnih masnih kiselina dolazi do njihova oštećenja i disfunkcije. To je s jedne strane put ka krvožilnim komplikacijama, a s druge strane zbog disfunkcije β-stanica insuficijentno je stvaranje inzulina.

Značajno je da peroksinitrat utječe i na pojačano stvaranje proinflamatornih citokina i adhezijskih molekula za koje je spomenuto da su važan čimbenik u oštećenju krvnih žila. Esposito i suradnici naglašavaju važnost pojačanog stvaranja proupalnih citokina i adhezijskih molekula u oksidativnom stresu i povezanost s NF-κB.[21]

*Upalno stanje*

Danas je neupitno da je osnova ateroskleroze upala, a upravo postprandijalna hiperglikemija uzrokuje, direktno i posredstvom oksidativnog stresa, porast koncentracije interleukina 6 (IL-6), čimbenika nekroze tumora alfa (TNF-α), interleukina 18 i drugih, s njima povezanih, upalnih čimbenika.[22] Pod utjecajem postprandijalne hiperglikemije dolazi do značajnog porasta TNF-β i IL-6 posredstvom reaktivnih kisikovih radikala i NF-κB.[21] Prema Ridkeru i suradnicima IL-1β i TNF-α kao »primarni« citokini potiču nastanak »glasničkih« citokina.[23,24] Primjer »glasničkog« citokina je IL-6, približno 30% podrijetlom iz masnog tkiva. Također se pojačava stvaranje intracelularnih adhezijskih molekula (sICAM-1), selektina i proteina toplinskog šoka (HSP). IL-6 dovodi u jetri do ekspresije gena koji dovode do povećanog stvaranja CRP-a i serumskog amiloida A (SAA). Podrijetlo IL-6, IL-1 i TNF-α su aktivirani monociti, makrofazi, T-stanice i endotelne stanice.

Povišene koncentracije CRP-a povezane su s povećanim rizikom nastanka koronarnih događaja, ali i sa sindromom inzulinske rezistencije.[25] Ovo upućuje i na nemogućnost da se, govoreći o nastanku komplikacija u šećernoj bolesti, zasebno promatraju postprandijalna hiperglikemija i inzulinska rezistencija, ali i upućuje na značenje, ranije često zanemarene, postprandijalne hiperglikemije za nastanak komplikacija.[26] Ridker i suradnici su utvrdili da je CRP, koji je povišen u slučaju hiperglikemije, bolji pretkazatelj KV bolesti od LDL kolesterola.[27] Bolesnici s povišenim CRP-om imaju 2,5–2,9 × veći rizik od nastanka KV događanja. Bolesnici s niskim vrijednostima CRP-a i povišenim LDL-kolesterolom imali su manju smrtnost od kardiovaskularnih bolesti od onih s povišenim CRP-om i normalnim vrijednostima LDL-kolesterola. MONICA i NHANES studije naglašavaju povezanost razine CRP-a i incidencije koronarne bolesti.[28]

*Adipokini*

U posljednje vrijeme ističe se važnost adiponektina u nastanku šećerne bolesti i razvoju komplikacija, dijelom i zbog njegove povezanosti s upalnim čimbenicima. Adiponektin pripada u skupinu adipokina podrijetlom iz masnog tkiva. U skupinu adipokina danas se ubrajaju još visfatin, leptin, CRP, PAI-1, slobodne masne kiseline, IL-6, TNF-α, rezistin i angiotenzin II (ATII).[29] Kada su adipociti prepunjeni, mijenja se sekrecija adipokina: dolazi do sniženja koncentracije adiponektina, porasta koncentracije rezistina, TNF-α, IL-6 i leptina. Posljedice su inzulinska rezistencija i upalni događaji u stijenci krvnih žila. Adiponektin dovodi da smanjenja upalnih događaja u stijenci krvnih žila djelovanjem na monocite, makrofage i citokine, a djeluje i na proliferaciju glatkih mišićnih stanica.[30] Utvrđena je negativna korelacija razine adiponektina i upalnih čimbenika: CRP, IL-6, TNF-α. Prema nekim studijama povišene vrijednosti upalnih čimbenika dovode do sniženja razine adiponektina čime se gubi zaštitni učinak adiponektina. Adiponektin stimulira stvaranje NO s posljedično povoljnim učinkom na endotel. Uz to dovodi do endogene modulacija funkcije endotelnih stanica.[31]

Utvrđeno je da ATII može uzrokovati sniženje koncentracije adiponektina djelovanjem na receptore angiotenzina 1 ($AT_1R$). Blokadom $AT_1R$ i inhibicijom enzima konvertaze angiotenzina (ACE) i time sniženjem koncentracije ATII može doći do porasta koncentracije adiponektina.[22] To se događa primarno *in vivo*, a objašnjava se činjenicom da je nužna interakcija s makrofazima pri čemu se naglašava uloga NAD(P)H i reaktivnih kisikovih radikala (ROS). To je ujedno povezano i sa sniženjem koncentracija TNF-α. Uz blokadu renin-angiotenzinskog sustava (RAS) zamijećeno je sniženje TNF-α s posljedičnim porastom koncentracije adiponektina.[32]

*Dislipidemija*

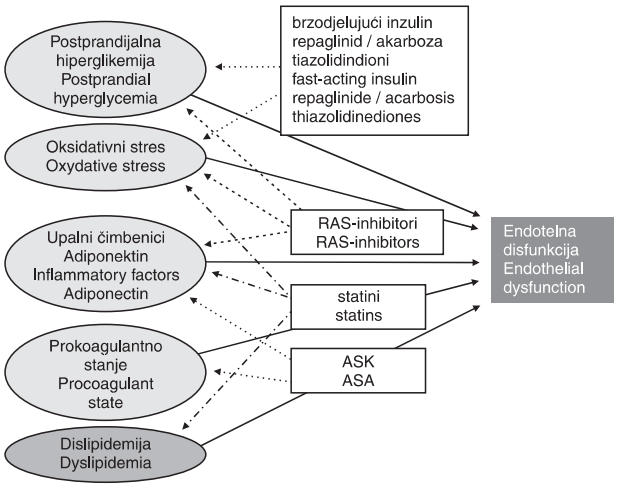
Dislipidemija je odgovorna za nastanak ateroskleroze, a time i za oštećenje krvnih žila. Jedan je od značajnih rizičnih čimbenika nastanka kardiovaskularnih bolesti koji su promijenjeni u stadijima postprandijalne hiperglikemije. Postprandijalne hiperglikemije i hipertrigliceridemije čimbenici su nastanka oksidativnog stresa, što je dalje povezano s potaknutim upalnim reakcijama te s endotelnom disfunkcijom.[33] U stanju postprandijalne hiperglikemije dolazi do povećane oksidacije LDL-kolesterola, što ubrzava proces aterogeneze.[5] Oksidirani LDL-kolesterol pretjerano ulazi u makrofage i glatke mišićne stanice pretvarajući ih u pjenaste stanice. U šećernoj bolesti problem primarno nije razina LDL-kolesterola, nego aterogenost oksidiranih LDL-čestica koje se sa smanjenim afinitetom vežu za LDL-receptore.[34]

*Prokoagulantno stanje*

Za šećernu bolest značajan je i spomenuti poremećaj koagulacijskog sustava koji rezultira većom sklonošću trombozi. Poremećaj je izraženiji u stanjima postprandijalne hiperglikemije.[35] Dolazi do sniženja tkivnog aktivatora plazminogena (t-PA) uz porast inhibitora aktivacije plazminogena (PAI-1). Ove spoznaje upućuju na važnost lijekova iz skupine antikoagulancija. Povoljno djelovanje na spomenuti t-PA i PAI-1 imaju i inhibitori renin-angiotenzinskog sustava (RAS) koji svojim djelovanjem dovode do porasta t-PA i sniženja PAI-1 čime dobivaju novu »indikaciju« i važnost u šećernoj bolesti.

## Terapijske mogućnosti

Novija istraživanja bave se lijekovima koji djeluju na razini mitohondrija blokirajući nastanak ili već nastale radikale, kao i lijekovima koji djeluju na PKC, NAD(P)H oksidazu, peroksinitrat, nitrotirozin te poli(ADP-riboza)polimerazu.[18] Na taj način može se utjecati na rane stadije u na-




Slika 1. *Postprandijalna hiperglikemija te pod njezinim utjecajem nastali oksidativni stres, proinflamatorno i prokoagulantno stanje te dislipidemija mogu dovesti do endotelne disfunkcije. Brzodjelujući inzulin, repaglinid i akarboza djelujući na postprandijalnu hiperglikemiju; RAS-inhibitori djelujući na oksidativni stres i upalu; statini djelujući na oksidativni stres, upalu te dislipidemiju i ASK djelujući na prokoagulantno stanje i upalu uz višestruki utjecaj tiazolidindiona, prevenirat će ili smanjiti stupanj endotelnog oštećenja*

Figure 1. *Postprandial hyperglycemia and resulting oxydative stress, proinflammatory and procoagulant state and dyslipidemia can lead to endothelial dysfunction. Fast-acting insulin, repaglinide and acarbosis affecting postprandial hyperglycemia; RAS-inhibitors affecting oxydative stress and inflammation; statins affecting oxidative stress, inflammation and dyslipidemia, and ASA affecting procoagulant state and inflammation with multiple effect of thiazolidinediones will prevent or reduce ednothelial injury*

stanku endotelnog oštećenja. Mogu se smatrati lijekovima vrlo rane prevencije. Tu se ubrajaju mimetici: superoksid dismutaza (SOD) i katalaza, zatim L-propionil karnitin, lipoična kiselina, LY 333351, PJ34, FP15 te još niz lijekova koji bi se uvjetno mogli nazvati antioksidansima.[36] SOD i katalaze, L-propionil karnitin i lipoična kiselina djeluju na razini mitohondrija te smanjuju produkciju superoksidnih aniona, a također preveniraju oštećenja DNA. Za L-propinil karnitin je dokazano da utječe na kontraktilnost miokarda i štiti od reperfuzijskih ozljeda miokarda. LY 333351, PJ34 i FP15 blokiraju protein-kinaza-β-izoforme, poli(ADP-riboza) polimerazu i peroksinitrat.[37] Za LY333351 je važno da smanjuje oksidativni stres u retini inhibirajući PKC koja djeluje na aktivnost NAD(P)H oksidaze.[38] Za FP15 je utvrđeno da može djelovati na prevenciju šećerne bolesti i kardiovaskularnih bolesti.

Za razliku od ovih lijekova koji se još istražuju i na čiju kliničku primjenu još treba počekati, za tiazolidindione, statine i RAS-inhibitore je dokazano da posjeduju intracelularni antioksidativni potencijal uz svoje već etablirane indikacije (slika 1). Tiazolidindioni, djelujući na PPAR-γ, mijenjaju osjetljivost receptora na inzulin i utječu tako na regulaciju glikemije. Oni također djeluju na NF-κB i posredno na nastanak peroksinitrata. Statini, primarno upotrebljavani kao hipolipemici, dovode do porasta bioraspoloživosti NO, i to djelovanjem na NAD(P)H oksidazu.[39] Također smanjuju stvaranje nitrotirozina i slobodnih kisikovih radikala djelovanjem na ATII. Dokazan je učinak simvastatina na prevenciju retinopatije te smanjenje rizika od KVB. Protuupalno djelovanje statina dokazali smo i tijekom svog istraživanja u kojem smo pratili utjecaj statina, a i RAS-inhibitora na CRP i fibrinogen.[40,41] ATII i aktivirani AT1-receptori unutar stanica dovode do oksidativnog stresa. Hiperglikemija koja direktno utječe na nastanak oksidativnog stresa, utječe na njegov nastanak i posredno, i to povećavajući unutar stanica stvaranje angiotenzina.[42,43] To naglašava važnost, kako antagonista AT1-receptora tako i ACE-inhibotora. Smatra se da, kao i statini, i RAS-inhibitori mijenjaju funkciju NAD(P)H oksidaze. Time ova skupina lijekova dobiva izuzetno značenje, ne samo zbog utjecaja na regulaciju tlaka i prevenciju nefropatije nego i kao skupina koja može djelovati na vrlo rane promjene koje vode komplikacijama.

## Zaključak

Hiperglikemija, poglavito postprandijalna, dovodi do značajnog poremećaja homeostaze. Slično je zapaženo i u zdravih osoba postprandijalno. Efekt koji uzrokuje porast glikemije postprandijalno, uz prisutnu kroničnu hiperglikemiju i inzulinsku rezistenciju, u osoba sa šećernom bolesti značajno pridonosi nastanku kroničnih komplikacija šećerne bolesti. To je značajno redefiniralo način liječenja šećerne bolesti, s naglaskom na lijekovima koji će djelovati u stanjima postprandijalne hiperglikemije, primjer su repaglinid i akarboza, kao i učvrstilo poziciju intenzivirane inzulinske terapije te unutar nje važnosti brzodjelujućih inzulina koji djeluju primarno na snižavanje glikemije postprandijalno.

Zbog spomenutog učinka na upalu i u stanju oksidativnog stresa nova je važnost dana i lijekovima iz skupine RAS-inhibitora i statina, uz već etablirani učinak na regulaciju tlaka, prevenciju nefropatije te regulaciju lipida. Također značajnim smatra se učinak tiazolidindiona na NF-κB u prvenciji komplikacija uz njihov učinak na regulaciju glikemije i lipida posredstvom PPAR-γ.

Karakteristika šećerne bolesti je i prokoagulantno stanje koje čini važnom skupinu antiagregacijskih lijekova koji posjeduju i protuupalna svojstva. Preporuka je da se ovi lijekovi u šećernoj bolesti mogu trajno preventivno primjenjivati.

Time su otvorene široke mogućnosti da pravodobnim djelovanjem, usmjerenim na stanja postprandijalne hiperglikemije te na posljedično nastali oksidativni stres, upalu i poremećeni sustav koagulacije, djelujemo na prevenciju endotelnog oštećenja, prevenirajući tako i kasne komplikacije šećerne bolesti.

LITERATURA

1. *Wolf E, Zeier M, Lundini P.* French and German nephrologists in the mid-19th century: The impact of Richard Bright on the continent. Am J Nephrol 1989;9:167–72.
2. *Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P.* The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. Diabet Med 1997;14(Suppl 5):S1–S5.
3. *Alberti KGMM, Zimmet PZ for the WHO Consultation*. Definiton, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Diab Med 1998;15:539–53.
4. *Mogensen CE.* Microalbuminuria, blood pressure and diabetic renal disease; origin and development of ideas. Diabetol 1999;42:263–85.
5. *Butler Ae, Janson J, Bonner-Weir S i sur.* β-cell deficit and increased β-cell apoptosis in human with type 2 diabetes. Diabetes 2003;52: 102–10.
6. *Kloppel G, Mattias L, Habich K i sur*. Islet pathology and the pathogenesis of type 1 and type 2 diabetes mellitus revisited. Surv Synth Pathol Res 1985;4:110–25.
7. *Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS i sur.* Homeostasis model assessment: insulin resistance and β-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. Diabetologia 1985;28:412–9.
8. *Ceriello A.* Postprandial hiperglicemia and diabetes complications. Is it time to treat? Diabetes 2005;54:1–7.
9. *The DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group.* Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and

American Diabetes Association diagnostic criteria. Lancet 1999;354: 617–21.
10. *Hanefeld M, Koehler C, Schaper F i sur.* Postprandial plasma glucose is an independent risk factor for increase carotid intima-media thickness in non-diabetic individuals. Atherosclerosis 1999;144:229–35.
11. *Chiasson JL, Josse RG, Gomis R i sur.* The STOP-NIDDM Trial Research Group: Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impeared glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. JAMA 2003;290:486–94.
12. *Jorgensen RG, Russo L, Mattioli L i sur.* Early detection of vascular dysfunction in type I diabetes. Diabetes 1988;37:292–6.
13. *Gavin JR.* Pathophysiologic mechanism of postprandial hyperglicemia. Am J Cardiol 2001;88(suppl):4H–8H.
14. *Yamamoto Y, Yamagishi S, Yonecura H i sur.* Roles of AGE-RAGE system in vascular injury in diabetes. Ann N Y Acad Sci 2000;902:163–70.
15. *Matsumoto K, Sera Y, Ueki Y i sur.* Comparison of serum concentrations of soluble adhesion molecules in diabetes microangiopathy and macroangiopathy. Diab Med 2002;19:822–6.
16. *Lopes-Virella MF, Virella G.* Immune mechanism of atherosclerosis in diabetes mellitus (review). Diabetes 1992;(Suppl. 2)41:86–91.
17. *Meigs JB, Hu FB, Rifai N i sur.* Biomarkers of endothelial dysfunction and risk of type 2 diabetes mellitus. JAMA 2004; 291(16):1978–86.
18. *Ceriello A.* New insights on oxidative stress and diabetic complications may lead to a »causal« antioxidant therapy. Diabetes Care 2003;26(5): 1589–96.
19. *Shishehbor MH, Aviles RL, Brennan ML i sur.* Association of nitrotyrosine levels with cardiovascular disease and modulation by statin therapy. JAMA 2003;289:1675–80.
20. *Poitout V, Robertson PP.* Minireview: secondary beta-cell failure in type 2 diabetes – a convergence of glucotoxicity and lipotoxicity 2002; 143:339–42.
21. *Esposito K, Nappo F, Marfella R i sur.* Inflammatory cytokine concentrations are actuely increased by hyperglicemia in humans: role of oxydative stress. Circulation 2002;106:2067–72.
22. *Plutzky J.* Inflammation in atherosclerosis and diabetes mellitus. Rev Endocr Metab Disord 2004;5:255–9.
23. *Ridker PM, Rifai N, Rose L i sur.* Comparison of C-reactive protein and low-densitylipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular eventa. N Engl J Med 2002;347:1557–65.
24. *Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N.* Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripherial arterial disease. JAMA 2001;285:2481–5.
25. *Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE i sur.* C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. N Engl J Med 2000;342:836–43.
26. *Chambers JC, Eda S, Bassett P i sur.* C-reactive protein, insulin resistance, central obesity, and coronary heart disease risk. Circulation 2001;104:145–50.
27. *Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N.* Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripherial arterial disease. JAMA 2001;285:2481–5.
28. *Koenig W, Sound M, Frohlich M i sur.* C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predictors future risk of coronary heart disease in initially healthly middle-age men: Results from the MONICA. Circulation 1999;99:237–42.
29. *Shetty GK, Mantzoros CS, Economides AP i sur.* Circulating adiponectin and resustin levels in relation to metabolic factors, inflammatory markers, and vascular reactivity in diabetic patients and subjects at risk for diabetes. Diabetes Care 2004;27(10):2450–7.
30. *Fisher F, Trujillo ME, Hanif W i sur.* Serum high molecular weight complex of adiponectin correlates better with glucose tolerance than total serum adiponectin in Indo-Asian males. Diabetologia 2005;48: 1084–7.
31. *Sharma AM, Tarponolsky.* Regulating adiponectin: of flax and flux. Diabetologia 2005;48;1035–7.
32. *Furuhashi M, Ura N, Higashiura K.* Blockade of renin-angiotensin system increase adiponectin concentrations in patients with essential hypertension. Hypertension 2003;42:76–81.
33. *Ceriello A, Motz E.* Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The Common soil hypothesis revisited. Atheroscler Thromb Vasc Biol 2004; 24:816–23.
34. *Barter P.* The realities of dyslipidaemia in metabolic syndrome and diabetes. Br J Diabetes Vasc Dis 2005;5(suppl 1):S7–S11.
35. *Ceriello A, Taboga C, Tonutti L i sur.* Post-meal coagulation activation in diabetes mellitus: the effect of acarbose. Diabetologia 1996;39: 469–73.
36. *Cuzzocrea S, Riley DP, Caputi AP i sur.* Antioxidant therapy: a new pharmacological approach in shock, inflammation, and ischemia/reperfusion injury. Pharmacol Rev 2001;53:135–9.
37. *Garcia Soriano F, Virag L, Jagtap P i sur.* Diabetic endothelial dysfunction: the role of poly(ADP-ribose)polymerase activation. Nat Med 2001;7:108–13.
38. *Kowlura RA.* Diabetes-induced elevations in retinal oxidative stress, protein kinase C and nitric oxide are interrelated. Acta Diabetol 2001; 38:179–85.
39. *Takemoto M, Node K, Nakagami H i sur.* Statins as antioxidant therapy for preventing cardiac myocyte hypertrophy. J Clin Invest 2001;108: 1429–37.
40. *Ljubić S, Novak B, Bozikov J i sur.* The beneficial effect of statins and renin-angiotensin system inhibitors on vascular disease is also due to their effect on pro-inflammatory markers. Diabetes 2005;54(Suppl. 1):A165.
41. *Ljubic S, Bozek T, Vucic-Lovrencic M i sur.* Markers of inflammation, renal function and statin therapy in diabetic patients. Diabetes 2004; 53:A202–A202.
42. *Nickenig G, Harrison DG.* The AT1-type angiotensin receptor in oxidative stress and atherogenesis. Part I: oxidative stress and atherogenesis. Circulation 2002;105:393–6.
43. *Gabriely I, Yang XM, Cases JA i sur.* Hyperglycemia modulates angiotensinogen gene expression. Am J Physiol 2001;281:R795–R802.

# ETIČKE DVOJBE SUVREMENE PSIHIJATRIJE

## ETHICAL DILEMMAS OF CONTEMPORARY PSYCHIATRY

PAVO FILAKOVIĆ, IVAN POŽGAIN*

**Deskriptori:** Psihijatrija – etika; Informirani pristanak; Prisilna hospitalizacija mentalnih bolesnika; Biomedicinska istraživanja – etika; Placebo; Sudska psihijatrija – etika

**Sažetak.** Etika se u modernoj psihijatriji, kao i u medicini općenito, temelji na dvije osnovne etičke tradicije: deontološkoj i teleološkoj. Dobra etička odluka poštuje i jednu i drugu tradiciju, a prethode joj etičke dvojbe motivirane potrebom da se bolesniku pruži ono najbolje što u danom trenutku jedna osoba može pružiti drugoj za njezino dobro. U članku su predstavljeni rezultati pretraživanja najnovije literature o etičkim dvojbama u psihijatriji. Opisane su etičke dvojbe u svakodnevnoj psihijatrijskoj praksi, uspostavljanju i održavanju terapijskog odnosa, psihijatrijskim konzultacijama, pribavljanju informiranog pristanka, postupanju s teškim opasnim poremećajima ličnosti, farmakološkim istraživanjima, forenzičkoj psihijatriji, prisilnoj hospitalizaciji te u angažiranju psihijatra u promociji duševnog zdravlja i u borbi protiv stigme duševne bolesti. Autori naglašavaju nužnost stalnog propitivanja etičkih problema u suvremenoj psihijatriji, kako zbog posebnog statusa psihijatrije kao potencijalno etički rizičnog područja u praksi, tako i zbog posebno intenzivnih farmakoloških istraživanja na oboljelim od duševnih poremećaja.

**Descriptors:** Psychiatry – ethics; Informed consent; Commitment of mentally ill; Biomedical research – ethics; Placebo; Forensic psychiatry – ethics

**Summary.** Ethics in the contemporary psychiatry, as well as in medicine in general, is based on the two core ethical traditions: deontological and theological. Good ethical decision takes into the consideration both traditions, and is preceded with ethical dilemmas to provide the best possible care to the patients in that moment. In the article are presented most recent research results of the literature about ethical dilemmas in psychiatry. Ethical dilemmas in everyday practice as well as compliance with the patients, psychiatric consultations, informed consent, treatment of personality disorders, pharmacological investigations, forensic psychiatry, forced hospitalisation, promotion of mental health, and dealing with the stigma of the mental diseases are showed in the article. The authors emphasize the necessity of constant questioning of ethical dilemmas in the contemporary psychiatry, because of the special status of psychiatry as a potentially risky field in practice, and because of intensive pharmacological investigations in psychiatric patients.

Liječ Vjesn 2008;130:26–30

Unutar medicine psihijatrija je uvijek doživljavana kao područje s potencijalno etički problematičnim odnosima. Etika u modernoj psihijatriji, kao i u medicini općenito, temelji se na dvije osnovne etičke tradicije: deontološkoj i teleološkoj. Deontološka tradicija naglašava obveze liječnika prema bolesniku i kao takva izvor je formiranja zakonskih i etičkih normi, koje reguliraju odnos liječnik-bolesnik. Teleološka tradicija propituje posljedice onoga što liječnik čini bolesniku, pozitivne ili negativne, bez obzira na to je li postupao po normama ili nije. Dobre etičke odluke u praksi uzimaju uvijek u obzir i jednu i drugu tradiciju. U istraživanjima na bolesnicima primjećuje se tendencija ograničavanja istraživača na deontološke obveze, dok su teleološke dimenzije etičkih odluka u drugom planu. To katkad ostavlja gorak osjećaj kod bolesnika da su iskorišteni kao pokusni kunići, premda potpisani obrasci informiranog pristanka pokrivaju sve poduzete aktivnosti istraživača. Zato su istraživanja u psihijatriji jedno od etički najproblematičnijih područja.[1,2] Drugo potencijalno etički trusno područje je forenzička psihijatrija. Ona je dio identiteta psihijatrije i psihijatar ne može izbjeći obveze prema pravosudnom sustavu kada ga pozovu da svjedoči ili vještači u ime struke.[3,4] Etičke obveze psihijatra ne ograničavaju se samo na njegov odnos s bolesnikom. On je obvezan štititi prava i interese bolesnika i u zajednici te pružati otpor pokušajima onih koji imaju vlast da njega ili psihijatriju kao struku, stave u službu nečasnih političkih ciljeva.

### Povijest etike u psihijatriji

Suvremena povijest etike u medicini pa i u psihijatriji, počinje s Nirnberškim kodeksom koji je uslijedio nakon »doktorskog procesa« – jednog od suđenja nacističkim zločincima poslije Drugoga svjetskog rata. Jedan od rezultata doktorskog procesa bio je i »Nirnberški etički kodeks« obznanjen 1947. godine. Premda nije obvezivao za nijednu zemlju ili organizaciju, on je presudno utjecao na medicinsku praksu diljem svijeta, a njegovih 10 načela ugrađeno je u sve kasnije etičke kodekse.[5–9] Sedamdesetih godina je Svjetsko psihijatrijsko društvo zadužilo švedskog psihijatra Clarencea Blomquista, profesora medicinske etike na Insti-

* **Klinika za psihijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Klinička bolnica Osijek** (prof. dr. sc. Pavo Filaković, dr. med.; doc. dr. sc. Ivan Požgain, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. P. Filaković, Klinika za psihijatriju, Klinička bolnica Osijek, Huttlerova 4, 31 000 Osijek, e-mail: pfilakovic@mefos.hr, filakovic.pavo@kbo.hr

Primljeno 11. rujna 2007., prihvaćeno 7. veljače 2008.

tutu Karolinska u Stockholmu, da napravi nacrt deklaracije etičkih načela u psihijatriji. Ta su načela prihvaćena 1977. godine na Generalnoj skupštini tog društva na Havajima.[10] Havajska deklaracija prvi je etički dokument koji je proizvela psihijatrijska profesija. Ona sadržava odgovore na pitanja o eksperimentiranju na duševnim bolesnicima, pri čemu se prvi put u povijesti traži obvezno potpisivanje informiranog pristanka prije uključivanja bolesnika u ispitivanje. Dopune Havajske deklaracija objedinjene su 1996. godine na Generalnoj skupštini u Madridu. U posljednju reviziju Madridske deklaracije 2005. godine, na skupštini u Cairu, uključen je i posebni odjeljak o zaštiti prava psihijatara da odbiju pritisak koji na njih vrše vladajući režimi kako bi preko njih postigli svoje političke ciljeve.[9–11]

## Etika u psihijatrijskoj praksi

*Granice psihijatrije*

Osnovna pretpostavka etičnog ponašanja psihijatra je dobro poznavanje struke, sredstava koja mu stoje na raspolaganju i granica unutar kojih provodi praksu. Nepoznavanje tih granica može rezultirati neetičnim postupcima. Nije, primjerice, etično »psihijatrizirati« karakterne osobine ljudi, način života, sklonosti, uvjerenja ili neke oblike ponašanja. Sve to ima svoje prave nazive izvan granica psihijatrije. Izgovor da neki oblici ponašanja imaju svoju dijagnozu u priručnicima za klasifikaciju bolesti nije dostatan. Dijagnoza ne znači uvijek bolest.[12] Zato se temeljno etičko načelo »primum non nocere« u psihijatriji odnosi i na postavljanje dijagnoze, koje može biti samo po sebi štetno.[13–15] Velika ekspanzija dijagnosticiranja različitih psihijatrijskih poremećaja (anksiozni, depresivni, PTSP) otvara pitanje ne kriju li se iza tih dijagnoza različiti sociološki fenomeni, a njihove se žrtve upućuju na psihijatriju gdje im se ordiniraju psihofarmaci.[16] Takvi se trendovi poklapaju s tržišnim interesom farmakoindustrije, kojoj odgovara ekspanzija dijagnosticiranja duševnih poremećaja i sve veća potrošnja psihofarmaka. Granice psihijatrije treba štititi i od vladajućih režima – totalitarnih i demokratskih. U literaturi se može pročitati kako su u Ruskoj Federaciji česte neopravdane prisilne hospitalizacije. U Kini se u »psihijatrijskim centrima« preodgajaju oponenti totalitarnog režima sediranjem, vezanjem, elektrokonvulzivnom terapijom i izgladnjivanjem. Katkad i demokratski režimi krše ljudska prava zlouporabom psihijatrije i psihijatara (sediranje azilanata u azilima Australije, zlostavljanja u zaljevu Guantanamo i Abu Graib). Koliko je tek prikrivenih manipulacija psihijatrijom i psihijatrima s ciljem da oni neka stanja priznaju kao psihijatrijske poremećaje iako to nisu, a druga ne priznaju premda to zaslužuju te da preuzmu na sebe odgovornost za rješavanje društvenih pojava koje su proizvod negativnih društvenih trendova.[9]

*Odnos bolesnik – psihijatar*

Etika odnosa liječnik – bolesnik počinje učenjem. Klinička se etika najbolje uči uz krevet bolesnika. Nažalost, upravo takvog praktičnog treninga rješavanja etičkih dvojbi danas manjka na medicinskim fakultetima.[17] Liječenje oboljelih od duševnih poremećaja često je opterećeno negativnim konotacijama prisile pri prijmu, davanju lijekova i ograničavanju kretanja. Liječnik psihijatar, za razliku od ostalih liječnika, često susreće bolesnike koji iz različitih razloga ne žele surađivati u liječenju, koji odbijaju razgovor ili si ne daju prići. Uvjeti za razgovor s takvim bolesnikom mogu biti vrlo nepovoljni. Kako se od bolesnika ne može očekivati upravljanje takvim odnosom, to je na psihijatru da ima ili stekne osobine i vještine s pomoću kojih će očuvati svoj profesionalni identitet i funkciju, a istodobno uspješno upravljati odnosom liječnik-bolesnik. Te osobine su: visoki stupanj tolerancije prema agresiji, sposobnost svladavanja straha, strpljivost, suosjećajnost, poštovanje tuđeg mišljenja, a napose tolerancija tuđih etičkih načela te političkih i religioznih uvjerenja. Odnos bolesnik-liječnik nije jednokratni susret, nego se ponavlja i traje tijekom cijelog liječenja. To je otvoreni proces u službi liječenja bolesnika. Etička obveza psihijatra je njegovanje korektnih odnosa s kolegama i osobljem, zaštita interesa i prava oboljelih od duševnih poremećaja te prijenos stečenih znanja i vještina na studente i mlađe kolege.[18]

## Informirani pristanak

Informirani pristanak na liječenje temelji se na načelu autonomije. Sadržava tri osnovna elementa: detaljnu informaciju o bolesti i metodama liječenja, dobrovoljnost i kompetentnost. Prije početka bilo kakvog medicinskog postupka bolesnik mora biti detaljno obaviješten o prirodi, neugodnostima, svrsi, koristi, prihvatljivim drugim mogućnostima i pravu da ne prihvati predloženo liječenje. Liječnik treba biti osposobljen za pomoć bolesniku u donošenju najbolje odluke objektivnim rangiranjem raspoloživih metoda liječenja. Pacijentov izbor mora biti autonoman, bez prisile i požurivanja, a na liječniku je da osigura bolesniku dovoljno informacija kako bi mogao donijeti pravilnu odluku. Nažalost, dio oboljelih od duševnih poremećaja, privremeno ili kroz duže vrijeme, nije kompetentan donijeti pravilan izbor u svoju korist. U tom se slučaju pokreće postupak za prisilno liječenje. Taj se postupak ne pokreće svaki put kad bolesnik odbije liječenje, nego samo onda kada bi izostanak pravodobne terapije doveo do neposrednog ugrožavanja života ili zdravlja bolesnika, odnosno ugrozio zdravlje, život ili imovinu drugih osoba. To uključuje i akutno suicidalne bolesnike, koji se podvrgavaju prisilnom liječenju kako bi im se pružila mogućnost da u tijeku terapijskog procesa promijene svoju odluku. Kronično suicidalni pacijenti, s racionalnim obrazloženjem svoje namjere da si oduzmu život, predstavljaju najveću etičku dilemu.[18,19]

*Psihijatrijske konzultacije*

Psihijatrijske konzultacije na odjelima s oboljelima od tjelesnih poremećaja vrlo su česta pojava. Liječnik s takvog odjela poziva psihijatra kako bi riješio problem nastao u liječenju svog bolesnika, a koji on smatra psihijatrijskim. U pitanju može biti pogoršanje postojećega duševnog poremećaja ili pojava novog, ali puno češći razlog traženja konzultacija su emocionalne reakcije bolesnika na bolest (intrapersonalni konflikt), na uvjete liječenja (interpersonalni konflikt) ili odbijanje predloženog liječenja.[20] U takvim situacijama psihijatar se mora čuvati kako ne bi upao u zamku psihijatrizacije etičkog pitanja pa pristao psihijatrijskim metodama navoditi bolesnika da prihvati određenu metodu liječenja, protivno religioznim, kulturnim ili drugim uvjerenjima bolesnika. Psihijatar koji ne prepozna etičku zamku može bolesnika čak proglasiti nekompetentnim za davanje pristanka na liječenje. U tom slučaju radi se o pseudopsihijatrijskoj konzultaciji kojom se zapravo maskira etičko pitanje.[21] Moguće su i pseudoetičke konzultacije. Eksplozivni razvoj kliničke etike i etičkih programa u bolnicama razvijenih zemalja zapada iznjedrio je posebnu profesiju – »klinički etički konzultant«. To je u pravilu liječnik koji je do-

datno educiran iz etike, ali koji ne mora uvijek raspolagati psihijatrijskim znanjima i vještinama. On na zahtjev kliničara rješava etičke dileme koje se pojave u tijeku dijagnostike i liječenja bolesnika. Takav klinički etički konzultant u opasnosti je da upadne u zamku pseudoetičke konzultacije, tj. da zbog neprepoznatog duševnog poremećaja rješava problem kao da je etički, a radi se zapravo o psihijatrijskom slučaju.[22]

*Liječenje teških i opasnih poremećaja ličnosti*

Psihijatrijske ambulante nerijetko su mjesta agresivnog ponašanja, odbijanja pomoći ili neopravdanih zahtjeva osoba s teškim i opasnim poremećajem ličnosti. Zbog njihovih karakternih crta (nizak prag tolerancije na frustracije, impulzivnost, agresivnost, slaba kontrola nagonskih poriva) oni često svojim ponašanjem predstavljaju veliki rizik i za svoju i za sigurnost drugih osoba. Psihijatar je često u etičkoj dilemi, je li ponašanje osobe s teškim i opasnim poremećajem ličnosti ponašanje odgovorne osobe za koju su nadležni policija i sud ili je to ponašanje izraz psihopatologije pa takvu osobu treba, barem privremeno, smatrati nekompetentnom odlučivati o svojem najboljem interesu.[23] Drugim riječima, je li takvoj osobi još uvijek ostalo dostatno slobode u odlučivanju i samokontrole u ponašanju da se uz određeni napor može obuzdati u izvršenju djela ili je zbog duševnog poremećaja izgubila te sposobnosti, tj. je li ona unutar ili izvan etičke odgovornosti psihijatrijske struke. Treba li je prisiliti na liječenje ili tu odluku treba prepustiti sudu koji će pri procjeni uzeti u obzir i društvenu opasnost takvog ponašanja? U ovom drugom slučaju sud će uz pomoć vještaka psihijatra odlučiti treba li takvoj osobi uopće psihijatrijska pomoć, pod kojim uvjetima i u kojoj instituciji. Etički odgovor na ova pitanja dužan je dati psihijatar u svakom konkretnom slučaju, poštujući i deontološka i teleološka načela, svjestan da živi u društvu koje također ima pravo štititi građane od ponašanja takvih osoba.

## Etika psihijatrijskih istraživanja

*Etički slabe točke psihijatrijskih istraživanja*

Farmakološka istraživanja u psihijatriji daju značajan doprinos dojmu o potencijalnim etičkim rizicima u psihijatrijskoj struci. Posebno se to odnosi na istraživanja na oboljelima od shizofrenije i Alzheimerove bolesti.[23] Prema Emanuelu i sur.[24] u istraživanju na ljudima mora biti ispunjeno 7 etičkih zahtjeva: 1) istraživanje mora biti društveno ili znanstveno vrijedno; 2) mora biti znanstveno valjano; 3) izbor ispitanika mora biti nepristran u svakom pogledu; 4) omjer koristi i štete mora biti povoljan; 5) mora postojati nezavisni nadzor istraživanja; 6) prije početka istraživanja mora se dobiti informirani pristanak i 7) istraživač se mora odnositi prema potencijalnim i uključenim ispitanicima s dužnim poštovanjem. Koje su etički slabe točke istraživanja u psihijatriji? Zbog velike prevalencije duševnih poremećaja, psihijatrija je vrlo privlačno područje istraživanja za farmakoindustriju. Ovo samo po sebi ne bi bilo upitno kada bi psihijatrija imala moć postavljati etiološke dijagnoze i kada bi imala strogo objektivne instrumente za dijagnostiku, procjenu terapijskog učinka i procjenu nuspojava. Nažalost, većina psihijatrijskih poremećaja definira se kao sindromi, a ne kao klinički entiteti s etiološkom podlogom. Dijagnoze se postavljaju na temelju prihvaćenih kriterija. Dijagnostički su instrumenti upitnici, koje popunjava liječnik na temelju promatranja ispitanika ili sam ispitanik na temelju samopromatranja. Zato, kako bi se izbjegla sumnja u znanstvenu valjanost istraživanja, mora se inzistirati na transparentnosti svake faze – od sklapanja ugovora o istraživanju, preko uključivanja ispitanika i provedbe istraživanja do njegova zaključenja i daljnjeg praćenja sudbine ispitanika. Za to se brinu lokalno i državno etičko povjerenstvo, ali i nezavisna međunarodna tijela za promet lijekova i nadzor farmakoloških istraživanja (EMEA, FDA). Psihijatrijski bolesnici imaju manja ili veća kognitivna oštećenja, koja, manje ili više, dovode u pitanje njihovu punu sposobnost davanja informiranog pristanka pa je etička odgovornost istraživača pri uključivanju psihijatrijskog bolesnika u istraživanje veća nego u drugim granama medicine. Naposljetku, danas se psihijatrijskim farmakološkim istraživanjima sve više pridodaju aneksi za genomička istraživanja (shizofrenije, demencije, afektivnih poremećaja) u cilju stvaranja biobanke za farmakogenomičke analize. Za njih je doduše potreban posebni pristanak pacijenta, ali se opet postavlja pitanje njegovih kognitivnih kapaciteta da shvati dalekosežne posljedice takvih istraživanja. Osobito je upitno poštivanje načela autonomije kada zbog nesposobnosti bolesnika, pristanak na istraživanje potpisuje skrbnik ili ovlašteni opunomoćenik.[25,26]

*Primjena placeba u psihijatrijskim istraživanjima*

Pri primjeni placeba četvrtina ili polovica bolesnika uključenih u istraživanje biva tjednima ili mjesecima uskraćena za učinkovito terapijsko sredstvo. To kod oboljelih od duševnih poremećaja može katkad biti rizično (pogoršanje bolesti, agresija, samoubojstvo itd.). Postoje različite učinkovite mjere za svođenje tog rizika na minimum. Ipak, ostaje sumnja javnosti pa i etičkih povjerenstava. To potiče psihijatre na krajnji oprez upravo pri tako dizajniranim istraživanjima. Protivnici placeba često zaboravljaju da svako terapijsko sredstvo, pored dokazanog farmakološkog, ima i dodatni placebni učinak, i to od 23 do 50%, jednako kao i farmakološki nedjelotvorni placebo.[26,27] Razlučiti pravi farmakološki učinak nekoga terapijskog sredstva od njegova placebnog učinka može se samo uz kontrolu placebnog učinka nedjelotvornog sredstva. Drugi argument u prilog placebu jest da se takva istraživanja rade na ograničenom broju bolesnika u strogo kontroliranim uvjetima, pa je rizik od štete puno manji nego da nekom odobrenom terapijskom sredstvu, bez prethodne kontrole placebom izložimo cijelu populaciju bolesnika.[27,28] Prigovori primjeni placeba su: zanemarivanje moralne obveze liječnika: »Pomoći, a ne škoditi« te kontroverze oko mentalne kompetentnosti ispitanika. Protivnici primjene placeba navode alternativne znanstvene dizajne i statističke analitičke metode koje mogu eliminirati ili barem umanjiti primjenu placeba općenito, a posebno u psihijatrijskim istraživanjima. Većina se priklanja stavu: primjena placeba da, ali samo onda kada nema drugih načina provjere terapijske učinkovitosti i sigurnosti sredstva u ispitivanju.[29]

## Etika u forenzičkoj psihijatriji

Forenzički psihijatar nalazi se u procijepu između psihijatrije i prava, dvije discipline temeljene na različitim etičkim vrijednostima. Cilj kliničke psihijatrije je pomoći bolesniku u skladu s načelima i vrijednostima humane medicine, a cilj pravosudnog sustava je riješiti određeni slučaj na načelima istine i pravde. Ove razlike su česti izvor etičkih dilema u forenzičkoj praksi, osobito ako se ne poznaju forenzička etička načela i smjernice. Njihovo nepoznavanje može kompromitirati kredibilitet psihijatra u sudnici i njegovu profe-

sionalnu reputaciju.[30] U stručnim forenzičkim krugovima stavovi o ulozi forenzičkog psihijatra su podijeljeni. Dok jedni smatraju da forenzički psihijatri kao pripadnici kliničke medicine, trebaju imati izraženiju terapijsku ulogu, dotle je mišljenje drugih da forenzički psihijatri primarno trebaju služiti potrebama pravosudnog sustava.[31] Unatoč razlikama, mnoga načela u kliničkoj i forenzičkoj etici se preklapaju. Forenzički psihijatri kao i kliničari moraju u prvom redu poštovati dostojanstvo i autonomiju osobe. Terapijska uloga psihijatra u forenzičkoj situaciji svodi se na obvezu prijavljivanja psihopatološkog stanja koje zahtijeva neodgodivi psihijatrijski tretman. On ima obavezu o tome obavijestiti i ispitanika i druge sudionike sudskog postupka te poduzeti sve potrebno da takav ispitanik dobije pravodobnu psihijatrijsku skrb. U forenzičkoj praksi postoji mogućnost utjecaja i pravosudnog sustava na vještaka (poistovjećivanja vještaka s pravosudnim sustavom) i vještaka na pravosudni sustav (pretjerana psihopatologizacija ispitanikova ponašanja). U pitanju su često nesvjesno determinirani mehanizmi. To ne umanjuje odgovornost psihijatra, jer on ima obvezu raditi na sebi kako bi bio u stanju prepoznati svoje nesvjesne tendencije.[32]

### Prisilna hospitalizacija

Premda je prisilna hospitalizacija za neke bolesnike s težim duševnim smetnjama najučinkovitiji i nuždan način liječenja, provedba prisilne hospitalizacije spada u vjerojatno najteža i najmučnija iskustva svakog psihijatra praktičara. Kako je to najosjetljivije pitanje ljudske egzistencije, razumljivi su strahovi od zlouporabe ove ovlasti u psihijatrijskoj praksi. Prema Havajskoj deklaraciji Svjetskoga psihijatrijskog udruženja iz 1977. godine, u točki 5. se navodi kako se »niti jedan postupak ili oblik liječenja ne smije provoditi suprotno ili neovisno o bolesnikovoj vlastitoj volji, osim ako on zbog duševne bolesti ne može prosuditi što je za njega najkorisnije, a izostanak tog liječenja mogao bi ozbiljno nauditi i njemu i drugima«. Za psihijatra ne predstavlja veći problem donošenje odluke o prisilnoj hospitalizaciji kad pred sobom ima psihotičnog pacijenta koji pokazuje suicidalne ili homicidalne tendencije. Međutim, postavlja se pitanje kako se postaviti prema osobi koja je dugotrajno bolesna, primjerice od shizofrenije, nije ni heteroagresivna ni autoagresivna, a odbija podvrgnuti se psihijatrijskom liječenju. Etički su upitne i neke »dobrovoljne hospitalizacije« pacijenata nagovorenih na bolničko liječenje. Neki autori smatraju da su takva nagovaranja »rafinirani oblici prisile« i kako bolesnici prihvaćaju hospitalizaciju samo kako bi udovoljili terapeutu ili obitelji.[33] Postupak prisilne hospitalizacije je strogo zakonski reguliran. Psihijatriji je ipak ostavljena mogućnost višednevnoga prisilnog zadržavanja i liječenja bolesnika do konačne odluke suda. U nekim zapadnim zemljama u tom se razdoblju terapijski intervenira samo u krajnje hitnim situacijama, što je opet etički upitno, jer može biti u suprotnosti s načelom dobrobiti bolesnika i njegova najboljeg interesa.[34]

### Stigma duševne bolesti kao etički izazov

Stigma je negativni biljeg temeljen na predrasudama o duševnim bolesnicima kao manje vrijednim, opasnim, nepredvidljivim i opterećenim lošim genima.[35] Oboljeli od duševnih poremećaja često više pate zbog stigmatizacije nego zbog simptoma bolesti. Sartorius i Shultze (2005.) zorno su prikazali model razvoja stigmatizacije preko stigmatizacijskih ciklusa koji u krug pogoršavaju stigmu. Polazište stigmatizacije je u prepoznatljivu biljegu po kojem se duševni bolesnik može identificirati. Taj se biljeg onda puni negativnim sadržajima temeljenim na predrasudama sredine. Tako nastaje stigma koja dovodi do negativne diskriminacije bolesnika. Negativna diskriminacija osujećuje bolesnika u ostvarenju većine kratkoročnih i dugoročnih socijalnih ciljeva pa on gubi samopouzdanje, osjeća krivnju, gubi još više na sposobnostima, priznaje poraz i sam se dodatno stigmatizira pa znakovi njegove bolesti (izvorni biljeg) postaju još vidljiviji, a stigma se pojačava. Obitelj takvog bolesnika pak osjeća stid, krivnju i zabrinutost, zbog čega postaje disfunkcionalna i manje otporna na socijalna opterećenja pa time i manje sposobna pružiti potporu oboljelom članu. Psihijatrijska ustanova iz istih razloga, a osobito zbog predrasuda o duševnoj bolesti, biva također uvučena u krug vrijednosnog poniranja zajedno sa svojim bolesnicima te stječe reputaciju neučinkovite institucije. To joj smanjuje financijsku potporu društva pa se uvjeti rada u njoj pogoršavaju, osoblje postaje nezadovoljno, kvaliteta usluga opada, a stigmatizacija ustanove se u krug pogoršava. Ovi stigmatizacijski ciklusi se uzajamno prožimaju i potenciraju, ometajući ostvarenje i ljudskih i bolesničkih prava duševnih bolesnika u tolikoj mjeri da nerijetko njihov društveni položaj i uvjeti u kojima se liječe, postaju pravi društveni anakronizam. U borbi protiv stigme uspješno se može intervenirati u bilo kojoj točki tih ciklusa.[36] Psihijatrijske ustanove u Hrvatskoj još uvijek su najlošije opremljene, smještene u podrumu ili barakama, obično na rubu ili izvan bolničkog kruga ili čak izvan naselja, a oni koji odlučuju o njihovoj sudbini još uvijek ih doživljavaju kao mjesta za čuvanje duševno poremećenih i društveno opasnih osoba. Prema Sartoriusu i Shultzeu (2005.), stigma prikvačena duševnoj bolesti glavna je zapreka boljem liječenju i boljoj kvaliteti života i rada oboljelih od duševne bolesti, njihovih obitelji, zajednice u kojoj žive, ustanova i osoblja koje ih liječi. Stigma je vrlo štetna, a ima naznaka da, unatoč razvoju društva, medicine i psihijatrije, ona nastavlja rasti.[36] Srećom, toleriranje stigme je sve manje prihvatljivo za društvenu ekonomiju, jer je učestalost duševnih poremećaja sve veća i sve je veći ekonomski teret za zajednicu. Borba protiv stigme danas je ne samo veliki etički izazov nego i društveno poticana nužnost, koja bi trebala rezultirati povratom ljudskog dostojanstva ovoj kategoriji bolesnika i ustanova u kojima se oni liječe.

### Zaključak

Stalno propitivanje etičkih dilema u suvremenoj psihijatriji nužno je zbog posebnog statusa psihijatrije kao etički potencijalno rizičnog područja. Posebnu pozornost treba usmjeriti na istraživanja u psihijatriji. Brojne etičke dileme prisutne su i u rutinskoj psihijatrijskoj praksi, osobito pri prisilnom zadržavanju i liječenju bolesnika te u području forenzičke psihijatrije. Etičke obveze psihijatra ne svode se samo na odnos s bolesnikom nego obuhvaćaju obveze psihijatra prema kolegama i studentima te obveze u promicanju mentalnog zdravlja, zaštiti prava psihijatrijskih bolesnika u javnosti te u aktivnom sudjelovanju u borbi protiv stigme duševne bolesti.

LITERATURA

1. *Barišić I, Mrunić-Dellamarina B, Hećimović S, Lujić L, Gjergja-Matejić R.* Etička promišljanja liječnika nekad i sad. Pediatr Croat 1999; 43(1) http//www.paedcro.com

2. *Lolas F.* Bioethical narratives: toward the construction of social space for moral imagination. Int J Bioethics 1996;7:53–5.
3. *Weinstock R, Leong GB, Silva JA.* Ethical guidelines. U: Rosner R (ed). Principles and practice of forensic psychiatry. London: Oxford University Press; 2003, str. 57–72.
4. *Candilis PJ, Martinez R, Dording C.* Principles and narrative in forensic psychiatry: toward a robust wiew of professional role. J Am Acad Psychiatry Law 2001;29:167–73.
5. *Bloch S, Pargiter R.* Codes of ethics in psychiatry. U. Bloch S, Chodoff P, Green Sa, ur. Psychiatric ethics. 3. izd. Oxford: Oxford University Press; 1999, str. 81–103.
6. *Peters UH.* Un siglo de psiquiatria alemana. Rev Neuro-Psiquiatr 2004; 3–4:127–62.
7. *Lifton R.* The Nazi doctors: medical killing and the psychology of genocide. New York: Basic Books; 1986.
8. *Proctor RN.* Racial Hygiene: medicine under the Nazis. Cambridge: Harvard University Press; 1988.
9. *Lopez-Munoz F, Alamo C, Dudley M i sur.* Psychiatry and political-institutional abuse from the historical perspective: The ethical lessons of the Nuremberg Trial on their 60th anniversary. Progr Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatr 2007;31:791–806.
10. *Okasha A.* The declaration of Madrid and its implementation. An update. World Psychiatr 2003;2:2.
11. The Declaration of Madrid and its implementation. An update World Psychiatry. 2003;2(2):65–7.
12. *Hughes JC.* Psychiatric ethics. Medicine 2004, 1–3.
13. *McGorry PD, Yung A, Phillips L.* Ethics and early intervention in psychosis: keeping up the pace and staying in step. Schizophr Res 2001; 51:17–29.
14. *McGlashan TH.* Psychosis treatment prior to psychosis onset: ethical issues. Schizophr Res 2001;51:47–54.
15. *Benatar SM, Bhutta Z, Daar AS i sur.* Clinical ethics revisited: responses (debate). BMC Medical Ethics 2001;2:2 http//ww.biomedcentral.com/ 1472–6939/2/2
16. *Double D.* The limits of psychiatry. Br Med J 2002;324;900–4.
17. *Roberts LW.* Becoming a good doctor: Perceived need for ethics training focused on practical and professional development topics. Acad Psychiatry 2005;29(3):301–9.
18. *Finkenbine R, Redwine B, Hardesty S, Carson WH.* Ethical approachr in contemporary psychiatry: a pragmatic approach in a psychiatry access center. Gen Hosp Psychiatr 1998;20:231–4.
19. *Filaković P, Degmečić D, Koić E, Benić D.* Ethics of the early intervention in the treatment of schizophrenia. Psychiatr Danub 2007;19(3): 209–15.
20. *Leeman CP.* Psychiatric consultations and ethics consultations. Similarities end differences. Gen Hosp Psychiatr 2000;22:270–5.
21. *Lederberg MS.* Making's situational diagnosis: psychiatrists at the interface of psychiatry and ethics in the consultation-liaison setting. Psychosomatics 1997;38:327–38.
22. *Wooton L, Fahy T.* Dangerous severe personality disorder: beyond the ethical boundary of psychiatry? Psychiatry 2006;6(2):52–5.
23. *Jacoby R.* Ethical and legal aspects of dementia. Psychiatry 2004; 3(12):33–4.
24. *Emanuel EJ, Wendler D, Grady C.* What makes clinical research ethical? JAMA 2000;283:2701–11.
25. *Molnar MJ, Bencsik P.* Establishing a neurological-psychiatric biobank: banking, informatics, ethics. Cell Immunol 2006;244:101–4.
26. *Scott YH.* Kim. Evidence based ethics for neurology and psychiatry research. J Am Soc Exp NeuroTherapeutics 2004;1:372–7.
27. *Khan A, Warner HA, Brown WA.* Symptom reduction and suicide risk in patient treated with placebo in antidepressant clinical trials: An analysis of the Food and Drug Administration database. Arch Gen Psychiatry 2000;57:311–7.
28. *Keck PF jr, Welge JA, McElroy SL, Arnold SM.* Placebo effect in randomized, controlled studies of acute bipolar mania and depression. Biol Psychiatry 2000;47;748–755.
29. *Weiss Roberts L, Lauriello J, Geppert C, Keith J.* Placebos and paradoxes in Psychiatric research: An ethics perspective. Biol Psychiatry 2001;49:887–93.
30. *Simon RI, Gold LH.* Textbook of Forensic Psychiatry. Washington--London: The American Psychiatric Publishing; 2004.
31. *Appelbaum PS.* A theory of ethics for forensic psychiatry. J Am Acad Psychiatry Law 1997;25:233–47.
32. *Goreta M, Peko-Čović I, Buzina N.* Psihijatrijska vještačenja. Knjiga prva: Kazneno pravo. Zagreb, Naklada Zadro, 2004.
33. Zakon o zaštiti osoba s duševnim smetnjama. Narodne novine br. 79/02.
34. *Ostojić D, Goreta M.* Značenje »informiranog pristanka« prema Zakonu o zaštiti osoba s duševnim smetnjama. U: Goreta M, Jukić V, Turković K, ur. Psihijatrija i zakon. Zagreb: Psihijatrijska bolnica Vrapče; 1998.
35. *Ivezić S.* Stigma psihičke bolesti. Medix 2006;64:108–10.
36. *Sartorius N, Shultze H.* Reducing the stigma of mental illness. New York: Cambridge University Press; 2005.

# REGIONALIZACIJA NEONATALNOG INTENZIVNOG LIJEČENJA
## Rezultati i iskustva Klinike za ginekologiju i porodništvo KBC-a Rijeka

### REGIONALIZATION OF NEONATAL INTENSIVE CARE
### Results and experience at the Department of Gynecology and Obstetrics of Rijeka University Hospital

IGOR PRPIĆ, HERMAN HALLER, OLEG PETROVIĆ, ROBERT KRAJINA, PETAR VUKELIĆ, ALENKA VUKELIĆ-ŠARUNIĆ*

**Deskriptori:** Intenzivno liječenje novorođenčadi – organizacija i administracija; Perinatalna skrb – organizacija i administracija; Regionalni medicinski programi – organizacija i administracija; Mortalitet novorođenčadi; Novorođenčad vrlo niske porodne težine; Novorođenčad izrazito niske porodne težine

**Sažetak.** *Cilj.* Analiza mortaliteta novorođenčadi izrazito niske (ELBW) i vrlo niske (VLBW) porodne težine u Klinici za ginekologiju i porodništvo KBC-a Rijeka u razdoblju prije, za vrijeme i nakon uvođenja promjena po načelima regionalizacije jedinica intenzivnog liječenja novorođenčadi. U Hrvatskoj taj model nije institucionaliziran pa dobiveni rezultati

* **Klinika za ginekologiju i porodništvo, KBC Rijeka** (prof. dr. sc. Igor Prpić, dr. med.; prof. dr. sc. Herman Haller, dr. med.; prof. dr. sc. Oleg Petrović, dr. med.; dr. sc. Robert Krajina, dr. med.; Petar Vukelić, dr. med.; mr. sc. Alenka Vukelić-Šarunić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. I. Prpić, Klinika za ginekologiju i porodništvo, KBC Rijeka, Cambierijeva 17/5, 51 000 Rijeka

Primljeno 20. srpnja 2007., prihvaćeno 12. veljače 2008.

mogu pružiti odgovor na pitanje da li on u našim okolnostima pridonosi snižavanju mortaliteta najugroženije novorođenčadi. *Bolesnici i metode.* Rani neonatalni (RNM), neonatalni (NM) te mortalitet do otpusta iz bolnice (MOB) ELBW i VLBW novorođenčadi uspoređivani su s obzirom na vremensko razdoblje prije uvođenja promjena (1997.–2000.), tijekom promjena (2001.–2002.) i nakon uvedenih promjena (2003.–2006.) *Rezultati.* RNM je značajno snižen u obje skupine novorođenčadi, a NM i MOB samo u VLBW skupini. *Zaključak.* Model regionalizacije jedinica intenzivnog liječenja novorođenčadi značajno snizuje sva tri ispitivana mortaliteta ELBW i VLBW novorođenčadi pa predlažemo da se što prije institucionalizira i ustroji na nacionalnoj razini.

**Descriptors:** Intensive care, neonatal – organization and administration; Perinatal care – organization and administration; Regional medical programs – organization and administration; Infant mortality; Infant, very low birth weight; Infant, extremely low birth weight

**Summary.** *Objective.* To analyse mortality of extremely low (ELBW) and very low (VLBW) birth weight nawborns at the Department of Gynecology and Obstetrics of Rijeka University Hospital, before, during and after implementing a model of regionalization of perinatal care. In Croatia this model is still not established so the results can help us evaluate whether the suggested model is practicable and whether its appliance decrease newborns' mortality. *Patients and methods.* We compared early neonatal mortality (RNM), neonatal mortality (NM) and intrahospital mortality (MOB) of ELBW and VLBW newborns at the pediods before (1997–2000), during (2000–2001) and after (2003–2006) the implemented changes. *Results.* RNM was significantly lowered for both weight groups, but NM and MOB only for VLBW newborns. *Conclusion.* Our results show that appliance of regionalization of perinatal care is possible and unquestionable on local level, so it should be implemented on national level too.

Liječ Vjesn 2008;130:30–34

Sedamdesetih godina prošlog stoljeća predložen je model regionalnog osnivanja jedinica za intenzivnu skrb i intenzivno liječenje novorođenčadi, kao sastavni dio perinatalne zaštite.[1,2] Model se zasniva na jasno određenim razinama pružanja opsega i kvalitete medicinske skrbi neonatološke, kao i porodničarske djelatnosti.[1–3] Ideja je začeta u zemljama Sjeverne Amerike, da bi je poslije prihvatile gotovo sve razvijenije zemlje.[4–6] Od tada su rezultati više studija dokazali učinkovitost navedenog modela u snižavanju mortaliteta novorođenčadi, napose onih vrlo niske (VLBW) te izrazito niske porodne težine (ELBW).[7–10]

Kod nas je model regionalizacije perinatalne zaštite prvi put predložen još 1984. godine, a do danas je u više navrata razrađivan, poštujući specifičnosti zdravstvenog sustava.[3,11] Prema spomenutom modelu organizacija perinatalne zaštite odvijala bi se u tri razine, od kojih treća razina omogućava liječenje najugroženije skupine novorođenčadi i trudnica.[12] Usprkos tomu regionalizacija ni do danas nije u nas institucionalizirana, već se zasniva na entuzijazmu medicinskih djelatnika pojedinih centara, tj. pokušaju primjene dokazanih međunarodnih stručnih preporuka za razvoj struke. Nažalost, formalno priznanje i posebno financiranje su izostali.

Potaknuti tim saznanjima učinili smo posljednjih godina značajan napor u reorganizaciji perinatalne skrbi Klinike za ginekologiju i porodništvo KBC-a Rijeka.[13,14] Reorganizacija je bila posebno usmjerena na unaprjeđenje intenzivnog liječenja i skrbi novorođenčadi s obzirom na to da novorođenčad niske porodne težine čini značajan udio u perinatalnom mortalitetu.[15] Stoga, cilj ovoga rada uključuje analizu mortaliteta novorođenčadi izrazito niske (ELBW) i vrlo niske (VLBW) porodne težine u razdoblju prije, za vrijeme i nakon uvođenja sustavnih promjena po načelima regionalizacije jedinica intenzivnog liječenja novorođenčadi. Dobiveni rezultati trebaju pružiti odgovor na pitanje je li u našim uvjetima taj model ostvariv te da li pridonosi snižavanju mortaliteta najugroženije skupine novorođenčadi.

## Bolesnici i metode

Prikupljeni su podaci o broju živorođene djece u Klinici za ginekologiju i porodništvo KBC-a Rijeka u razdoblju od 1997. do 2006. godine temeljem sustavno vođene računalne banke podataka. Analizirane su dvije skupine novorođenčadi – izrazito niske porodne težine – od 500 do 999 grama (ELBW) i vrlo niske porodne težine – od 1000 do 1499 grama (VLBW). U ispitivanom razdoblju rođeno je 28.607 živorođene djece, od toga 113 ELBW i 173 VLBW, što je iznosilo 0,4% odnosno 0,6% od ukupnog broja živorođene djece.

Mortalitet novorođenčadi uspoređivan je s obzirom na tri razdoblja:

- od 1997. do 2000. godine kao razdoblje prije uvođenja promjena;
- od 2001. do 2002. godine kao prijelazno razdoblje kada su se uvodile promjene;
- od 2003. do 2006. godine kao razdoblje nakon uvedenih promjena.

Mortalitet je prikazan za svako razdoblje te za svaku težinsku skupinu. Iskazan je u apsolutnim brojevima te kao rani neonatalni mortalitet (RNM); za one umrle tijekom prvih sedam dana života, neonatalni mortalitet (NM) za novorođenčad umrlu tijekom prvih 28 dana života (neonatalni mortalitet u sebi uključuje i djecu umrlu tijekom prvih 7 dana života, tj. rani neonatalni mortalitet) te kao ukupni bolnički mortalitet (MOB), koji uključuje RNM, NM, kao i svu ostalu djecu umrlu nakon 28. dana života, a koja su umrla do otpusta iz bolnice. Rezultati su iskazani i kao postotak od ukupno živorođenih u ispitivanoj težinskoj skupini.

Za ukupni bolnički mortalitet korišteni su i podaci Klinike za dječje bolesti KBC-a Rijeka, kamo je određeni broj novorođenčadi premješten nakon boravka u Klinici za ginekologiju i porodništvo.

Statistička obrada podataka učinjena je primjenom računalnog programa »Statistica« (Data Analysis Software System, ver. 7.1., StatSoft, Inc., 2005). Testiranje eventualnog postojanja statistički značajne razlike između parametara u pojedinim razdobljima izvedeno je putem hi-kvadrat testa (na razini značajnosti $P<0,05$).

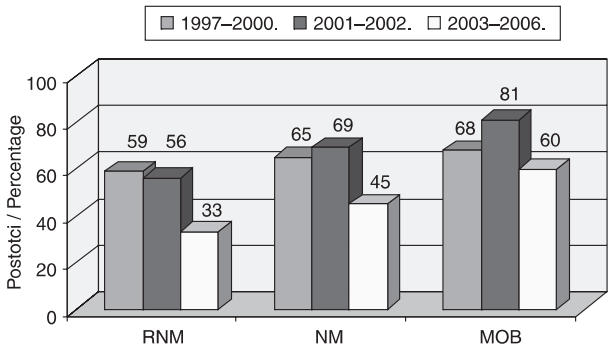
## Rezultati

U skupini ELBW statistički značajno je bilo sniženje RNM ($\chi^2=7,24$, $p=0,026$). Sniženje NM i MOB bilo je također razvidno, iako ne i statistički značajno ($\chi^2=5,10$, $p=0,078$). Rezultati su prikazani na tablici 1.

Tablica 1. *Rani neonatalni mortalitet (RNM), neonatalni mortalitet (NM) i mortalitet do otpusta iz bolnice (MOB) za novorođenčad PT 500 do 999 g (ELBW) u razdobljima 1997.–2000. godine, 2001.–2002. godine i 2003.–2006. godine u Klinici za ginekologiju i porodništvo KBC-a Rijeka*

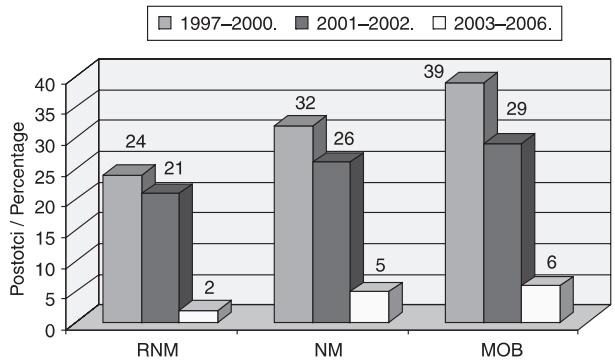
Table 1. *Early neonatal mortality (RNM), neonatal mortality (NM) and intrahospital mortality (MOB) for newborns 500–999 g birthweight (ELBW) in the periods 1997–2000, 2001–2002 and 2003–2006 at the Department of Gynecology and Obstetrics*

| | Razdoblja (godine)/Periods (years) 1997–2000. | | 2001–2002. | | 2003–2006. | | $\chi^2$ | P |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ukupno rođenih/Total newborns od/from 500 g do/to 999 g | 37 | | 16 | | 60 | | | |
| | N | ‰ | N | ‰ | N | ‰ | | |
| Rani neonatalni mort. – RNM early neonatal mortality | 22 | 595 | 9 | 563 | 20 | 333 | **7,24** | **0,026** |
| Neonatalni mort. – NM neonatal mortality | 24 | 649 | 11 | 688 | 27 | 450 | 5,1 | 0,078 |
| Mortalitet do otpusta – MOB intrahospital mortality | 25 | 676 | 13 | 813 | 36 | 600 | 2,63 | 0,268 |




Slika 1. *Postotni prikaz umrlih u prvih sedam dana (RNM), u prvih 28 dana (NM) i mortaliteta do otpusta iz bolnice (MOB) za novorođenčad PT 500–999 g (ELBW) u Klinici za ginekologiju i porodništvo KBC-a Rijeka u razdobljima 1997.–2000. godine, 2001.–2002. godine i 2003.–2006. godine*

Figure 1. *Percentage of newborns birthweight 500–999 g (ELBW) who died within first 7 days (RNM), within 28 days (NM) and percentage of intrahospital mortality (MOB) at the Department of Gynecology and Obstetrics in the periods 1997–2000, 2001–2002 and 2003–2006*




Slika 2. *Postotni prikaz umrlih u prvih sedam dana (RNM), u prvih 28 dana (NM) i mortaliteta do otpusta iz bolnice (MOB) za novorođenčad PT 1000–1499 g (VLBW) u Klinici za ginekologiju i porodništvo KBC-a Rijeka u razdobljima 1997.–2000., 2001.–2002. i 2003.–2006.*

Figure 2. *Percentage of newborns birthweight 1000–1499 g (VLBW) who died within first 7 days (RNM), within 28 days (NM) and percentage of intrahospital mortality (MOB) at the Department of Gynecology and Obstetrics in the periods 1997–2000, 2001–2002 and 2003–2006*

Slika 1. prikazuje udio umrle novorođenčadi porođajne težine između 500 do 999 g u prvih sedam dana (RNM), u prvih 28 dana (NM) i do otpusta iz bolnice (MOB) u Klinici za ginekologiju i porodništvo KBC-a Rijeka u razdobljima 1997.–2000., 2001.–2002. i 2003.–2006. godine. U skupini ELBW novorođenčadi, u prvom, drugom i trećem razdoblju udio RNM iznosio je 59%, 56% i 33%; NM 65%, 69% i 45%, a učestalost MOB-a iznosila je 68%, 81% i 60%.

Na tablici 2. prikazani su rezultati za novorođenčad u skupini VLBW. Usporedbom svih triju razdoblja dokazana je statistička značajnost u sniženju RNM ($\chi^2$=15,09, p= 0,0005), NM ($\chi^2$=17,07, p=0,0001) i MOB ($\chi^2$=20,69, p= 0,00003).

U skupini VLBW novorođenčadi iznosio je RNM za ispitivana razdoblja 24%, 21% i 2%, NM 32%, 26% i 5%, a MOB je iznosio 39%, 29% i 6%.

Tablica 2. *Broj umrle novorođenčadi PT 1000–1499 g (VLBW) u prvih sedam dana (RNM), u prvih 28 dana (NM) te umrlih do otpusta iz bolnice (MOB) u razdobljima 1997.–2000. godine, 2001.–2002. godine i 2003.–2006. godine u Klinici za ginekologiju i porodništvo KBC-a Rijeka*

Table 2. *Early neonatal mortality (RNM), neonatal mortality (NM) and intrahospital mortality (MOB) for newborns 1000–1499 g birthweight (VLBW) in the periods 1997–2000, 2001–2002 and 2003–2006 at the Department of Gynecology and Obstetrics*

| | Razdoblja (godine)/Periods (years) 1997–2000. | | 2001–2002. | | 2003–2006. | | $\chi^2$ | P |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ukupno rođenih/Total newborns od/from 1000 g do/to 1499 g | 74 | | 34 | | 65 | | | |
| | N | ‰ | N | ‰ | N | ‰ | | |
| Rani neonatalni mort. – RNM early neonatal mortality | 18 | 243 | 7 | 206 | 1 | 15 | **15,09** | **0,0005** |
| Neonatalni mort. – NM neonatal mortality | 24 | 324 | 9 | 265 | 3 | 46 | **17,07** | **0,0001** |
| Mortalitet do otpusta – MOB intrahospital mortality | 29 | 392 | 10 | 294 | 4 | 62 | **20,69** | **0,00003** |

## Rasprava

Prijevremeno rođena novorođenčad čini svega 5–6% ukupne novorođenačke populacije, a djeca niske (VLBW) i izrazito niske (ELBW) porodne težine čine svega oko 1% ukupno rođene djece. Ipak, premda rijetka pojava, ova djeca sudjeluju s više od 70% u perinatalnom mortalitetu.[12,15] Stoga se smrtnost novorođenčadi spomenute težinske skupine smatra dobrim pokazateljem kvalitete cjelokupne perinatalne skrbi određenog područja ili zemlje.[12,16]

Iz tog razloga zasebno je analiziran učinak provedenog modela regionalizacije perinatalne zaštite koji je bio posebno usmjeren na reorganizaciju neonatološkog intenzivnog liječenja. U tu svrhu uveli smo pružanje više razine zdravstvene skrbi za najugroženiju skupinu novorođenčadi neposredno uz rađaonicu. Dodatno smo proveli ciljanu izobrazbu zdravstvenih djelatnika stručnim tečajevima i stručnim boravcima u suvremenim jedinicama intenzivnog liječenja novorođenčadi u zemlji i inozemstvu. Posebna pažnja bila je usmjerena na izobrazbu srednjega medicinskog osoblja.

Prije razdoblja uvođenja promjena Jedinica intenzivnog liječenja novorođenčadi Klinike za ginekologiju i porodništvo KBC Rijeka nije raspolagala uporabljivim respiratorom za novorođenčad, dok je također oskudijevala u broju inkubatora i potrebne dodatne opreme (monitori, infuzijske pumpe i dr.). Tijekom ispitivanog razdoblja (počevši od 2002. godine) osigurana je dodatna opremljenost medicinskom opremom, što je zasigurno pridonijelo kvalitetnijoj skrbi ugrožene novorođenčadi, tj. sniženju njihove smrtnosti. Ostaje međutim činjenica da su jedinice intenzivnog liječenja novorođenčadi u Hrvatskoj još uvijek nedostatno opremljene.[17]

Uspoređujući tri vremenska razdoblja – prije uvođenja promjena, tijekom sprovođenja promjena i nakon sprovedenih promjena dokazano je značajno sniženje RNM u ELBW novorođenčadi (tablica 1, slika 1). Dobiveni rezultati potvrđuju saznanja da je mortalitet novorođenčadi ovisan o organizacijskome modelu intenzivnog liječenja novorođenčadi.[8–10]

Sniženje NM i MOB u skupini ELBW novorođenčadi, postignuto je također nakon uvođenja promjena, no razlika nije bila statistički značajna s obzirom na prethodno razdoblje prije uvođenja promjena. Razlog tomu može biti kratko vremensko razdoblje koje je analizirano, pogotovo u analizi NM. Nadalje, veći broj novorođenčadi u prvom i drugom analiziranom razdoblju transportirao se u Kliniku za dječje bolesti KBC-a Rijeka, udaljenu oko 5 km, a potrebno razdoblje za transport (»od inkubatora do inkubatora«) iznosilo je približno 30 do 45 minuta. Transport po sistemu »od sebe« ima dokazano negativan učinak na preživljavanje novorođenčadi.[18,19] Ipak, RNM, NM i MOB ELBW novorođenčadi sukladni su rezultatima razvijenih zemalja, a za razdoblje od 2003. do 2007. godine bili su niži od nacionalnog prosjeka.[20,21]

Važno je napomenuti da RNM u ELBW novorođenčadi nije lažno snižen na račun kasnijeg mortaliteta. Dokaz tomu je činjenica da se NM i MOB nisu povisivali nakon uvođenja promjena, štoviše, prema našim rezultatima oni su se čak i snizili (slika 1).

Najznačajnije sniženje mortaliteta (RNM, NM, MOB) ostvareno je u skupini VLBW novorođenčadi, i to u razdoblju nakon uvođenja promjena, od 2003. do 2006. godine. Svi oblici mortaliteta u VLBW skupini novorođenčadi (RNM, NM i MOB) bili su također ispod nacionalnog prosjeka.[20,21]

Posebno ističemo činjenicu da za vrijeme uvođenja promjena (razdoblje 2001.–2002. g) nije došlo do značajnog porasta mortaliteta u ispitivanim skupinama novorođenčadi (slika 1, slika 2), što je odraz planskog uvođenja organizacijskih i stručno-medicinskih promjena.

KBC Rijeka je po predloženom modelu nacionalne regionalizacije perinatalne zaštite jedan od regionalnih centara u Hrvatskoj (III. razina).[3,22] Prema tome modelu jedinica intenzivnog liječenja novorođenčadi Klinike za ginekologiju i porodništvo KBC-a Rijeka, osposobljena je za liječenje i skrb najugroženije skupine novorođenčadi i trebala bi biti centar izvrsnosti iz područja neonatologije u Hrvatskoj.

Kako je već istaknuto, regionalizacija perinatalne zaštite u nas zasniva se još i danas gotovo isključivo na neformalnim nastojanjima pojedinih centara u praćenju suvremenih standarda medicinske struke. Valja istaknuti da za sada ne postoje pravni ni jedinstveni stručni kriteriji s jasno definiranom organizacijskom strukturom i obvezujućom hijerarhijom bolnica. Predloženi sustav regionalizacije otvara pitanje financiranja zdravstvenih institucija s obzirom na očekivani stupanj pružanja zdravstvene zaštite. Kvalitetna perinatalna skrb, a pogotovo intenzivno liječenje novorođenčadi izrazito su skupi i potrebno ih je neprestano nadopunjavati u stručnom, organizacijskom i kadrovskom smislu, što je nemoguće bez primjerenoga sustavnog financijskog planiranja i ulaganja.

Jedinica intenzivnog liječenja novorođenčadi Klinike za ginekologiju i porodništvo KBC-a Rijeka praktično ispunjava kriterije regionalnog centra. U trenutačnim okolnostima tek deklarativnog priznavanja regionalizacije perinatalne skrbi i nepostojanja akreditacija bolnica, stručne aktivnosti se obavljaju u okviru dopuštenih materijalnih mogućnosti, ali s reprezentativim rezultatima.

## Zaključak

Postignuti rezultati nedvojbeno dokazuju ne samo s medicinskog već i s društvenog aspekta da je naš aktualni model regionalizacije intenzivnog liječenja i skrbi novorođenčadi izrazito učinkovit te da je on važna sastavnica ukupne perinatalne skrbi. Zaključujemo da je potrebno nastaviti provedbu predloženog modela regionalizacije ukupne perinatalne skrbi, što prije ga institucionalizirati i ustrojiti na nacionalnoj razini.

### LITERATURA


1. *Swyer P.* The regional organization of special care for the neonate. Pediatr Clin North Am 1970;17:761–76.
2. *Russel P, Gardiner SB, Nichols EE.* A conceptual model for regionalisation and consolidation of obstetric-gynecologic service. Am J Obstetr GynecoI1975;121:756–64.
3. *Dražančić A, Filipović-Grčić B, Rodin U.* Regionalizacija perinatalne zaštite. Gynaecol Perinatol 2003;12(suppl.1):124–34.
4. *Usher R.* Changing mortality rates with perinatal intensive care and regionalization. Seminar PerinatoI 1977;1:309–19.
5. *Ohlsson A, Folin L.* Reproductive medical care in Sweden and the Province of Ontario, Canada. A comparative study. Acta Paediatr Scand 1983;306(suppl):1–15.
6. *Mantagos S.* Neonatal-perinatal care in Greece. J Perinatol 1997;17: 156–60.
7. *Paneth N, Kiely JL, Wallenstein S, Mercus M, Pacter J, Susser M.* Newborn intensive care and neonatal mortality in low birth weight infants: A population study. N Engl J Med 1982;307:149–55.
8. *Menard MK, Liu Q, Holgren LA, Sappenfield M.* Neonatal mortality for very low birth deliveries in South Carolina by levels of hospital perinatal service. Am J Obstetr Gynecol 1998; 179:374–81.
9. *Yeast JD, Poskin M, Stockbauer JW, Shaffer S.* Changing patterns in regionalization of perinatal care: impact on mortality and morbidity. Am J Obstetr Gynecol 1998;178:131–5.

10. *Bode MM, O'Shea TM, Metzguer KR, Stiles AD.* Perinatal regionalization and neonatal mortality in North Carolina 1968–1994. Am J Obstetr Gynecol 2001;184:1302–7.
11. *Dražančić A.* Antenatalna zaštita. U: Dražančić A i sur. (ur.). I. jugoslavenski kongres perinatalne medicine, Zagreb 1982. Čakovec: Zrinski; 1984, str. 11–54.
12. *Dražančić A, Rodin U, Filipović-Grčić B.* Perinatalna zaštita u Hrvatskoj. Liječ Vjesn 2007;129:87–99.
13. *Petrović O, Prpić I.* Perinatalni mortalitet i neonatalni morbidiet u KBC Rijeka u 2002. godini. Gynaecol Perinatol 2003;12(suppl.2):37–9.
14. *Petrović O, Sindik N, Prpić I, Prodan M, Haller H.* Utječe li učestalost carskog reza na perinatalni mortalitet (KBC Rijeka – 2004. godina). Gynaecol Perinatol 2005;14(suppl. 3):S45–S47.
15. *Dražančić A, Rodin U.* Perinatalni mortalitet u Republici Hrvatskoj u 2005. godini. Gynaecol Perinatol 2006; 15(4):217–39.
16. *Anonimus.* Neonatal and perinatal mortality: country, regional and global estimates. World Health Organization 2006.
17. *Stanojević M.* Opremljenost rodilišta u Republici Hrvatskoj 2003. godine – neonatologija. Gynaecol Perinatol 2004;13(suppl. 39):36–44.
18. *Nikolić E, Filipović-Grčić B, Dražančić A.* Transport ugrožene novorođenčadi »k sebi« i regionalna organizacija perinatalne zaštite. Gynaecol Perinatol 2002;11:25–34.
19. *Pieper CH, Smith J, Kirsten GF, Malan P.* The transport of neonates to an intensive care unit. South African Med J 1994;84:801–3.
20. *Filipović-Grčić B, Kniewald H, Grizelj-Šovagović R i sur.* Mortalitet novorođenčadi u Republici Hrvatskoj u 2005. godini. Gynaecol Perinatol 2006; 15(4):240–7.
21. European health for all database (HFA-DB) – World Health Organization Regional Office for Europe-Updated: January 2007. (citirano lipanj 2007). Dostupno sa URL: http://data.euro.who.int/hfadb/
22. *Hrvatski liječnički zbor, Hrvatsko društvo za perinatalnu medicinu.* Prijedlog organizacije perinatalne zaštite u Republici Hrvatskoj. Gyneacol Perinatol 2003; 12(3):87–99.

* * *

# Vijesti
# News

## POVJERENSTVO ZA ODLIČJA I PRIZNANJA HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA

n/p PREDSJEDNICIMA STRUČNIH DRUŠTAVA I PODRUŽNICA HLZ-a

*Poštovane kolegice i kolege,*

u veljači 2009. godine bit će 135 godina uspješnog neprekidnog djelovanja Hrvatskoga liječničkog zbora. Sve važne obljetnice HLZ-a obvezuju nas da ih na dostojan način predstavimo i obilježimo.

U ovim prigodama uobičajeno je da se određeni broj zaslužnih članova nagradi posebno pisanom i dizajniranom Diplomom za 135. obljetnicu HLZ-a.

Zbog velikog broja registriranog članstva (10 340), njegova dugotrajnog pojedinačnog neprekidno djelovanja u promidžbi, unapređenju stručnog i znanstvenog rada, promicanju etičkih i moralnih vrijednosti u tijelima Zbora, kao i očuvanju zdravlja hrvatskoga naroda, nužno je odrediti i broj mogućih dobitnika ove jubilarne nagrade. Hrvatski liječnički zbor u svom sastavu ima 26 Podružnica, 121 Stručno društvo, 23 Sekcije i 2 Kluba, te 4 Povjerenstava, Glavni i Izvršni odbor, Nadzorni odbor, Sud časti, Stručni savjet HLZ-a i Uredništva časopisa i listova HLZ-a.

*Na 12. sjednici Glavnog odbora HLZ-a od 17. travnja 2007. godine, prihvaćeno je da se na svakih 50 članova Podružnice i Stručnog društva dodijeli jedna diploma, a u Podružnicama i Stručnim društvima koji imaju manje od 50 članova još jedna diploma.*

Podružnice i Stručna društva dodijelit će Diplomu **svim živim predsjednicima i tajnicima.**

Obvezatni pojedinačni nosioci Diplome 135. obljetnice jesu i **svi dosadašnji predsjednici HLZ-a, članovi sadašnjega Glavnog i Izvršnog odbora, Nadzornog odbora, Suda časti, Povjerenstava HLZ-a, predsjednici Stručnog savjeta i svi živi urednici i predsjednici Savjeta časopisa HLZ-a, predsjednik AMZH, HLK, HSK, HAZU i akademici liječnici, dekani i MF Zagreb, Rijeka, Split i Osijek, dekan i Stomatološki fakultet Zagreb, Crveni križ Hrvatske, Svjetski zbor hrvatskih liječnika.**

Osim toga upravno-organizacijska tijela zdravstva **(Ministarstvo, HZZO)**, istaknuti medicinski znanstvenici izvan zemlje i vodeći sponzori proslave 135. obljetnice HLZ-a.

Pojedince i organizacije u ovom slučaju predlažu predsjednik Zbora i Glavni odbor.

Sve Podružnice i društva prema navedenom kriteriju odredit će broj članova, pazeći da se imena predloženih za Diplome ne bi duplirala i ponavljala u prijedlozima Podružnica i Društava, odnosno onim tijelima HLZ-a koja su obvezatni nosioci nagrade.

Zbog vremenskih rokova, opsega posla, prikupljanja imena za dobitnike **Diplome 135. obljetnice HLZ-a,** Podružnice i Stručna društva *dostavit će imena predloženika Glavnom odboru HLZ-a, Povjerenstvu za odličja i priznanja HLZ-a* ***najkasnije do 31. ožujka 2008. godine.***

Obavijest o točnom datumu i mjestu održavanja svečane proslave objavit će se naknadno.

Sadašnje i sve buduće obavijesti u vezi s proslavom uputit će se Podružnicama i Društvima elektroničkom poštom i objaviti na web-stranici HLZ-a, www.hlz.hr.

Predsjednik Povjerenstva za odličja HLZ-a
*prim. Zvonimir Dittrich, dr. med.*

Predsjednik HLZ-a
*prim. dr. sc. Hrvoje Šobat, dr. med.*

# ZDRAVSTVO GRADA ZAGREBA PRIJE JEDNOG STOLJEĆA (1907.–1909.)

## HEALTH SERVICE IN ZAGREB A CENTURY AGO (1907–1909)

VLADIMIR DUGAČKI*

**Deskriptori:** Zdravstvena služba – povijest; Zdravstvene ustanove – povijest; Povijest medicine 20. stoljeća; Hrvatska

**Sažetak.** U kratkom razdoblju od samo tri godine (1907.–1909.) izniknulo je u Zagrebu niz zdravstvenih ustanova, važnih ne samo za grad Zagreb već i za čitavu Hrvatsku: prvi humani bakteriološki zavod, dječji ambulatorij, postaja za pružanje hitne medicinske pomoći, ortopedska i vojna bolnica, Sanatorij (lječilište za imućne) i lječilište za tuberkulozu, a započela se graditi i državna bolnica koja nažalost nije realizirana. Na taj se način Zagreb prije jednog stoljeća počeo i u zdravstvenom smislu pretvarati u istinsku metropolu.

**Descriptors:** Health services – history; Health facilities – history; History, 20th century; Croatia

**Summary.** Throughout a short period of only 3 years (1907–1909) a whole range of medical institutions were founded. They were important not only for Zagreb but for the whole Croatia: the first human bacteriological institute, children's dispensary, first aid station, orthopedic and military hospitals, sanatorium for the affluent and sanatorium for patients with tuberculosis. The state hospital began to be built but was not finished. That was how Zagreb started becoming a real sanitary metropolis a century ago.

Liječ Vjesn 2008;130:35–40

### Zdravstvo grada Zagreba prije jednog stoljeća (1907.–1909.)

U 20. je stoljeće Zagreb u zdravstvenom pogledu kročio vrlo skromno: sa Zakladnom bolnicom, trošnom i nefunkcionalnom zgradom (otvorenom 1804.) u najstrožem središtu grada na Jelačićevu trgu, s Bolnicom milosrdnih sestara u Vinogradskoj ulici, tada modernom bolnicom paviljonskog tipa (koja je na toj lokaciji otvorena god. 1894.), s Vojnom bolnicom u Vlaškoj ulici (građenom 1833. za topničku vojarnu, a 1861. preuređenom u bolničke svrhe), Zemaljskim zavodom za umobolne u Stenjevcu (danas Psihijatrijska bolnica Vrapče), otvorenim 1879. i Zemaljskim rodilištem u Ilici 83., otvorenim god. 1877. (danas zgrada Centra za odgoj i obrazovanje »Slava Raškaj«). K tim ustanovama valja pridodati Zemaljski cjepilišni zavod za proizvodnju cjepiva protiv velikih boginja u Gundulićevoj 57 (osnovan 1893.), paviljon na Zelenom brijegu kraj Gupčeve zvijezde (sagrađen 1893.) predviđen za smještaj zaraznih bolesnika za vrijeme epidemija. Uz to je Zagreb imao i desetak ljekarni te od 1883. studij farmacije pri Mudroslovnom (Filozofskom) fakultetu. Prema podacima iz 1905. u Zagrebu djeluje 65 liječnika i 51 primalja. Pri gradskom poglavarstvu postojao je zdravstveni odsjek (»gradski fizikat«), koji se brinuo za javno zdravstvo grada. Na čelu mu je bio gradski fizik, a podređeni su mu gradski kotarski liječnici. Uz to god. 1909. pod fizikat spadaju i 4 gradske primalje, 2 raskužitelja (dezinfektora), 2 tržna nadzornika i 2 gradska veterinara.

I broj zdravstvenih ustanova (od kojih one s nazivom »zemaljska« označavaju državne ustanove za čitavu kraljevinu Hrvatsku i Slavoniju) i broj liječnika i primalja daleko je bio premalen za grad koji se intenzivno razvija: god. 1880. Zagreb ima 29.000 stanovnika, a u novo stoljeće ulazi s udvostručenim brojem, da bi 1910. dosegao brojku od 75.000 Zbog toga se osnivanje novih zdravstvenih ustanova prije jednog stoljeća nametalo kao neodgodiva nužnost. God. 1906. otvoreno je gradsko pučko kupalište na Josipovačkoj cesti (današnjoj Nazorovoj ulici), tih je godina rekonstruiran vodovod, izvode se velike regulacije u kojima iz središta grada nestaju stare nehigijenske potleušice i staje. Početkom 20. st. zagrebačke bolnice dobivaju prve rendgenske uređaje (god. 1901. Bolnica milosrdnih sestara, 1907. Bolnica milosrdne braće), a 1904. Radovan Marković u Bolnici milosrdnih sestara osniva dječji odjel kao prvi samostalni pedijatrijski odjel u Hrvatskoj. U toj je bolnici na visokoj razini kirurgija zahvaljujući Theodoru Wickerhauseru i Miroslavu Čačkoviću, a dolaskom Franje Dursta u Zemaljsko rodilište (1905.) ginekologija doživljava svoj uspon izdvajajući se iz kirurgije i spajajući se s porodništvom.

U razdoblju koje ovdje obrađujemo (1907.–1909.) Zagreb se i inače obogaćuje novim sadržajima: god. 1907. proradila je prva javna električna centrala (»munjara«) i uvedena električna ulična rasvjeta u središtu grada, te su godine nastojanjima Družbe »Braće Hrvatskoga Zmaja« osnovani Gradska knjižnica, Historijski arhiv i Muzej grada Zagreba. God. 1908. gradi se vatrogasno spremište na Savskoj cesti, a 1910. osnovana je prva profesionalna Gradska vatrogasna straža, god. 1909. održava se prvi »Zagrebački zbor« preteča Zagrebačkog velesajma, god. 1910. elektrificira se tramvaj (od 1891. do tada bio je na konjsku vuču). Tih se godina proširuje groblje na Mirogoju, polaže se prvi asfalt u Ilici od Jelačićeva trga do Mesničke ulice, dovršava se ubožnica na

* **Hrvatsko društvo za povijest medicine HLZ-a** (prim. Vladimir Dugački, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prim. V. Dugački, 10 090 Zagreb, Rešetarova 30

Primljeno 20. prosinca 2007., prihvaćeno 12. veljače 2008.

Sv. Duhu. Iako skroman prilog komunalnoj higijeni, spomenimo da je 1908. otvoren javni zahod na Jelačićevu trgu.[1]

### Bakteriološki zavod *(otvoren 1. IV. 1907.)*

»Bakteriološka era« medicine započeta otkrićima Louisa Pasteura i Roberta Kocha našla je na plodno tlo u čitavom uljuđenom svijetu. Velika učestalost zaraznih bolesti u hrvatskoj nacionalnoj patologiji nagnalo je god. 1892. zemaljsku vladu da donese naredbu kojom se dejekti i ostali zarazni materijal dostavljaju na pretragu Botaničko-fiziološkom zavodu zagrebačkog Sveučilišta, kojeg je vodio biolog i botaničar prof. Antun Heinz. Mikroskopske i bakteriološke pretrage vode za piće i mineralnih voda obavljao je Kr. zemaljski kemijsko-analitički zavod u Zagrebu prof. Srećka Bošnjakovića, osnovan 1897. Također je naredbom zemaljske vlade iz 1903. osnovan Kr. hrvatsko-slavonski zemaljski bakteriološki zavod pri Gospodarskom učilištu u Križevcima, koji se osim u djelokrugu poljoprivrede i veterinarstva bavio i problemima mikrobiologije za potrebe humane medicine. Prvi humano-medicinski laboratorij u Hrvatskoj osnovan je početkom 1894. u osječkoj bolnici pod vodstvom dr. Vladimira Katičića.

Zemaljska vlada je u namjeri da se u Zagrebu otvori državni bakteriološki zavod poslala dr. Ljudevita Gutschyja (1874.–1961.) u Graz, gdje je tri semestra radio pri katedri za eksperimentalnu patologiju i bakteriologiju. kod prof. Klemensiewicza, potom godinu dana u Pasteurovu institutu u Parizu kod nobelovca Ilje Mečnikova, zatim u Beču kod prof. Paltaufa i u Kochovu institutu u Berlinu. Budući da je vlada oklijevala s otvorenjem prvog humano-medicinskog bakteriološkog zavoda Gutschy 1. travnja 1907. otvara privatni bakteriološki laboratorij. Dana 8. rujna 1912. vlada je taj laboratorij podržavila pretvorivši ga pod Gutschyjevim vodstvom u Kr. zemaljski higijensko-bakteriološki zavod, smješten u Kačićevoj ulici 9. Zavod nije obavljao samo mikroskopska ispitivanja i bakteriološko-serološke pretrage, već je počeo proizvodnjom cjepiva protiv dizenterije (1914.), tifusa i kolere (1914.), antitoksičnog difteričnog seruma (1923.). Bakteriološki je zavod god. 1923. prerastao u Epidemiološki zavod, koji je 1927. uključen u novoosnovanu Školu narodnog zdravlja. Gutschy je također potkraj 1918. osnovao u Zagrebu i prvi Pasteurov zavod u Hrvatskoj za cijepljenje protiv bjesnoće.

### Gradski dječji ambulatorij *(otvoren 1. I. 1908.)*

U doba kad je u Hrvatskoj pomor djece, napose dojenčadi, bio vrlo velik prvu socijalno-medicinsku ustanovu za zaštitu djece u Hrvatskoj otvorio je pedijatar dr. Žiga Švarc 1. siječnja 1908. u unajmljenom prostoru u Ilici 29 pod nazivom Gradski dječji ambulatorij. Ambulatorij je imao ordinaciju za siromašnu bolesnu djecu, majkama je dijelio sapun, vazelin i riblje ulje, ali je razvio i preventivni rad pružajući savjete majkama, organizirajući predavanja, tečajeve, izložbe, raspačavajući letke, održavajući tečajeve i za primalje. Od 1909. Ambulatorij je imao vlastitu mliječnu kuhinju te staju s kravama muzarama, smještenu na gradskoj ekonomiji, dijeleći majkama i mlijeko. Napose je Gradski dječji ambulatorij razvio svoj rad od 1922. useljenjem u vlastiti prostor na Savskoj cesti br. 1 (u susjedstvu vatrogasne brigade i Društva za spasavanje). Od tada je organizirao rad terenskih sestara koje su posjećivale babinjače da im protumače važnost dojenja i ispravnu njegu novorođenčadi.




Slika 1. *Mliječna kuhinja u Gradskome dječjem ambulatoriju*
Figure 1. *Milk kitchen in Children's Dispensary*

God. 1927. u tom se dvorišnom prostoru gradi dvokatnica u koju se smješta i stacionarni dio – Dom za majke i djecu s 5 soba za 35 dojenčadi, s 4 boksa za izolaciju, ambulantom za djecu (s čekaonicom), dispanzerom za dojenčad, prostorom za rendgen, za malu kirurgiju, laboratorijem, mliječnom kuhinjom, prostorijom za sterilizaciju mlijeka, prostorijom s hladnjacima, praonicom bočica, praonicom i glačaonicom rublja, terasom za sunčanje djece, stanovima za osoblje. Time je Gradski dječji ambulatorij, pod čijom je zaštitom god. 1925. bilo 31% zagrebačke dojenčadi prerastao u Zavod za zaštitu majki i djece te se primjerice te godine smrtnost dojenčadi smanjila u gradu Zagrebu od 197‰ , koliko je iznosila god. 1908. na 114‰. Širenjem Zagreba u sklopu Gradskoga dječjeg ambulatorija osnivaju se podružnice na području Maksimira (u Hirčevoj ulici god. 1938.) i Trešnjevke (u Selskoj cesti god. 1939.). Poslije II. svjetskog rata osnivaju se dječji dispanzeri u zagrebačkim rajonima Medveščak, Črnomerec i Trnje, a bivši Gradski dječji ambulatorij, tada Centralni dječji dispanzer s dječjim jaslicama, postaje područnim dječjim dispanzerom za Donji i Gornji grad. Svi ti dispanzeri postali su god. 1954. dijelovima zagrebačkih domova narodnog zdravlja.[4,5]

### Ortopedska bolnica *(začetak 1908.)*

Dr. Božidar Špišić (1879.–1957.), prvi hrvatski školovani ortoped, nakon usavršavanja u austrijskim i njemačkim klinikama u toj do tada u Hrvatskoj nepostojećoj struci, podnio je 1905. molbu Kr. zemaljskoj vladi za osnivanje ortopedskog odjela u jednoj od zagrebačkih bolnica. Budući da se vlada oglušila na tu molbu, on je vizionarski uvjeren u budućnost te mlade struke god. 1908. otvorio svoj privatni ortopedski zavod u Palmotićevoj 22, prvu ortopedsku ustanovu na slavenskome jugu. Zavod se sastojao od šest prostorija, i to za kirurško-ortopedske zahvate, za ortopedsku gimnastiku i fizikalnu terapiju, za rendgen, za ordinaciju i dvije bolesničke sobe. U njemu se provodilo konzervativno i operativno ortopedsko liječenje uz rehabilitacijske postupke. Dr. Špišiću pomagala je supruga Ema rođ. Crnadak koja je u Grazu izučila ortopedsku gimnastiku, postavši naš prvi fizioterapeut.

Izbijanjem I. svjetskog rata, kad je naglo porastao broj invalida, Špišić je 1. VI. 1915. u Bolnici Crvenog križa u podrumu Obrtne škole na Kazališnom trgu osnovao Ortopedski zavod za ratne ozljeđenike, a 11. III. 1916. u zgradi



Slika 2. *Ratni vojni invalidi u Ortopedskoj bolnici*
Figure 2. *War invalids in Orthopedic Hospital*



Slika 3. *Lječilište Brestovac za tuberkulozne*
Figure 3. *Sanatorium Brestovac for patients with tuberculosis*

Građanske škole u tadašnjoj Marulićevoj ulici (danas zgrada Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta u Ulici Ante Kovačića) modernu ortopedsku bolnicu s 200 kreveta s ambulatorijem, kirurškom dvoranom, prostorijom za sadrenje, rendgenom, ljekarnom te fizikalnom terapijom. U suterenu te zgrade bile su ortopedske radionice za izradu ortopedskih cipela, proteza i ortopedskih aparata. Bolnici je pripadalo i 11 baraka smještenih na prostoru bivše ciglane (gdje su danas Arhitektonski, Građevinski i Geodetski fakulteti) u kojima je bila invalidska škola za izučavanje raznih zanata; ovdje se provodila kompleksna rehabilitacija invalida, koja je uključivala okupacijsku terapiju, profesionalnu rehabilitaciju, prekvalifikaciju, socijalnu skrb i pomoć pri zapošljavanju rehabilitiranih invalida. Internat škole mogao je primiti 700 invalida. Kad je zgrada u Marulićevoj ulici 1921. dodijeljena Medicinskom fakultetu za smještaj Očne i Neuropsihijatrijske klinike, Špišić Ortopedsku bolnicu seli u prostor Gradske ubožnice na Sv. Duhu, gdje osniva i Invalidski dom, i vodi ju do 1930. kad kao profesor Medicinskog fakulteta preuzima vodstvo novoosnovane Ortopedske klinike.[6,7]

### Lječilište Brestovac
### *(otvoreno 22. V. 1909.)*

Tuberkuloza je u Hrvatskoj tada bila ozbiljan socijalni i zdravstveni problem. Napose je kritično stanje bilo u gradu Zagrebu, gdje je od svih smrtnih slučajeva 25% otpadalo na tuberkulozu, a uzroci su bili nehigijenski i iscrpljujući uvjeti rada, slabe materijalne prilike radništva koje se nedostatno hranilo i stanovalo u prenapučenim i vlažnim stanovima i šupama, skupoća liječničkih usluga. Na poticaj ravnatelja zagrebačke Okružne blagajne za osiguranje radnika Ivana Ancela i liječnika radničkog osiguranja pneumoftizeologa te novinara i književnika dr. Milivoja Dežmana, koji je u Austriji, Njemačkoj i Švicarskoj proučio pitanja lječilišta protiv tuberkuloze, pokrenuta je 1902. akcija za izgradnju »pučkog lječilišta za sušičave«. Na čelu odbora za gradnju lječilišta bio je zagrebački gradonačelnik. dr. Milan Amruš, po struci liječnik. Odbor je na južnoj strani Medvednice izabrao Brestovac, lokaciju na 846 m nadmorske visine, okruženu šumom i bogatu izvorima pitke vode, a šestinski vlastelin grof Miroslav Kulmer, vlasnik šume na Medvednici, poklonio je za gradnju lječilišta 10 jutara zemljišta. Novac se prikupljao dobrovoljnim prilozima, priređivanjem lutrija, zabava, aukcijama umjetničkih djela. Gradnja je započela u proljeće 1907., prvi je paviljon tog lječilišta s 36 kreveta (arh. Aladár Baranyai i Slavko Benedik) otvoren 22. svibnja 1909., a drugi 1912; oba su paviljona spojena ležaonicom. Kasnije su sagrađeni i drugi paviljoni tako da je lječilište između dvaju svjetskih ratova imalo 156 kreveta. Lječilište je imalo vlastiti vodovod te rasvjetu najprije acetilenskim plinom, a potom vlastitu električnu centralu, tako da je 1912. nabavljen i rendgenski uređaj. Do 1921. ravnatelj toga prvog radničkog sanatorija na području Austro-Ugarske i prvog lječilišta za tuberkulozu na slavenskom jugu bio je dr. Dežman.

Kako se broj oboljelih od tuberkuloze preventivnim cijepljenjem BCG-om i uporabom efikasnih antituberkulotika poslije II. svjetskog rata smanjivao, Bolnica za tuberkulozu na Brestovcu postala je izvor deficita te je 1967. zatvorena.[8,9]

### Sanatorij u Klaićevoj ulici
### *(otvoren 1. IX. 1909.)*

Na poticaj liječnika dr. Roka Jokovića, zubara dr. Eugena Radoa i arhitekta ing. Adolfa Ehrlicha konstituirano je 29. veljače 1908. dioničko društvo za podizanje sanatorija u Zagrebu. Društvo je okupilo 60-ak dioničara. Kupljeno je zemljište u tadašnjoj Jelisavinoj ulici 18 (danas Klaićeva 16) i prema nacrtima arh. Ignjata Fischera, koji je u tu svrhu pregledao sanatorije i bolnice u Grazu, Beču i Pragu te projektirao i eksterijer i interijer Sanatorija, pred ljeto 1908. započela je gradnja te prve privatne hospitalne ustanove namijenjene bolesnicima većih zahtjeva i veće platne moći. Dana



Slika 4. *Sanatorij u Klaićevoj ulici*
Figure 4. *Sanatorium for the affluent*

1. rujna 1909. otvoren je Sanatorij, jedan od najljepših secesijskih objekata u Hrvatskoj. Bio je to dvokatni objekt potkovasta tlocrta, imao je 24 sobe (mnoge od njih s balkonom), operativni odjel i odjel za fizikalnu terapiju, bio je opremljen prema najsuvremenijim zahtjevima tadašnje medicinske znanosti. Bio je namijenjen liječenju svih bolesnika osim zaraznih i duševnih. Liječnici specijalisti dolazili su iz svojih matičnih bolnica, pregledavali, liječili i operirali svoje pacijente, a od stalnog osoblja tu je bio ravnatelj (dr. Joković) i kućni liječnik koji je dežurao i provodio odredbe liječnika specijalista, zatim 7 medicinskih sestara, dvoje masera i služinčad. Sanatorij je posjedovao ambulatorij, tri operacijske dvorane za aseptičke, septičke zahvate i malu kirurgiju, rađaonicu, laboratorij, endoskopiju, rendgen, mehanoterapiju, inhalaciju, hidroterapiju, vruć zrak, ljekovite kupke, električne kupke, fango (ljekoviti mulj), masažu, terasu za insolaciju. Tu su bili kuhinja, praonica, strojarnica i stanovi za osoblje. Vrt s parkom i šetnicama bio je okrenut prema Prilazu Gjure Deželića.

Poslije II. svjetskog rata Sanatorij je kao institucija ukinut, u zgradi je god. 1951. ustrojen Odjel dječje kirurgije, a 1952. osnovana Dječja bolnica sa 150 kreveta. Bolnica je uz pomoć UNICEF-a u tri navrata prigrađivana (god. 1953., 1964. i 1987.; arh. Vladimir Turina, arh. Mladen Vodička) proširujući svoju djelatnost i mijenjajući ime: Centar za zaštitu majke i djeteta, Institut za zaštitu majki i djece, Klinika za dječje bolesti (s ustrojbenim jedinicama Klinika za pedijatriju, Klinika za dječju kirurgiju, 4 klinička zavoda i nekoliko službi).[10,11]

### Zemaljska bolnica
### *(kamen-temeljac 30. XI. 1909.)*

Glavni grad Zagreb nije imao zemaljsku, tj. državnu bolnicu. Ta je bolnica doduše zamišljena još 1855. kad je u Zagrebu vladala epidemija kolere pa je državnim sredstvima prema nacrtima bečkoga graditelja Ludwiga Zettla izgrađena 1856.–59. velika zgrada Zemaljska bolnica s 200 kreveta, na kasnijem Kazališnom trgu tik uz samostan sestara milosrdnica (spojena hodnikom sa samostanom). No, ta reprezentativna zgrada nikad nije bila u punoj bolničkoj funkciji; god. 1869.–82. tu djeluje tvornica duhana, a 1882. pretvorena je u Sveučilište kojoj svrsi i danas služi.

Četvrt stoljeća kasnije Šalata je nađena kao idealno mjesto za zemaljsku bolnicu pa je prvi plan iz tog doba arh. Kune Waidmanna predvidio bolnicu od 300 kreveta sa 6 bolničkih paviljona te dva odvojena paviljona: jedan za ginekologiju i rodilište, drugi za zarazne bolesti. Zbog protivljenja bana Khuen-Héderváryja tek se nakon njegova odstupanja počelo ozbiljnije razmatrati to pitanje. Tako su 1905. započeli pregovori između zagrebačke gradske općine i Nadbiskupije o prodaji Šalate za potrebe buduće bolnice. Dana 31. siječnja 1907. sklopljen je kupoprodajni ugovor o prodaji zemljišta površine od 139.090 $m^2$, i to po znatno jeftinijoj cijeni od tržišne, što je zapravo bila nadbiskupijska donacija u humanitarne svrhe. Nacrt arh. Ignjata Fischera predviđao je paviljonski tip gradnje od 19 bolničkih i gospodarskih zgrada, pa se uočilo da će površina zemljišta biti premalena. K tome je bilo predviđeno da bolnica ima samo 600 kreveta (dok bi se u najboljem slučaju ona mogla proširiti na njih 1000), a već stara Zakladna bolnica na Jelačićevu trgu, za koju je predviđeno da se nakon izgradnje Zemaljske bolnice sruši, imala je 450 kreveta, pa se problem buduće Zemaljske bolnice ne bi riješio, pogotovo kad bi jednog dana Zemaljska bolnica poslužila i kliničkoj svrsi. Nadalje, u Zemaljskoj bolnici uopće nije bio predviđen dječji odjel, u očnom je odjelu bio predviđen trahomski paviljon za samo 20 bolesnika, a napose su interna i kirurgija bile premalene. Nacrte je pokušao dotjerati arh. Dioniz Sunko.



Slika 5. *Prijamna zgrada Zemaljske bolnice na Šalati*
Figure 5. *Reception building of the State Hospital*

Dana 14. srpnja 1908. ban Pavao Rauch sazvao je konferenciju za izgradnju bolnice, na kojoj je dogovoren početak gradnje, no pripremni su se radovi silno odužili, pa je tek 30. studenoga 1909. položen kamen temeljac za prijamnu zgradu bolnice prema nacrtima arh. Ignjata Fischera (danas Šalata br. 11, tj. zgrada zavodâ za anatomiju, farmakologiju i sudsku medicinu). Zgrada je brzo sagrađena, ali nažalost nije poslužila svrsi jer za gradnju ostalih bolesničkih zgrada nije bilo dovoljno sredstava, a javili su se i neki drugi problemi. Zbog toga je god. 1911. tadašnji ban Nikola Tomašić sazvao konferenciju novih stručnjaka da se odluči hoće li se s gradnjom uopće nastaviti. Naš istaknuti geolog i paleontolog Dragutin Gorjanović Kramberger, otkrivač krapinskog pračovjeka, izjavio je da je čitava južna strana Šalate potencijalno klizište jer naslage šljunka i ilovače leže na vodonepropusnom laporu. Vrhovni je liječnik dr. Dragutin Reichwein ustvrdio da je Šalata neprikladna za bolnicu jer je stalno izložena vjetrovima koji bi mogli u grad raznositi klice bolesti. U vjerodostojnost pojedinih stručnjaka ne bi trebalo sumnjati, ali bilo je tu i političkih motiva. Od daljnje gradnje bolnice se odustalo, a nadbiskup dr. Antun Bauer dao je privolu da se već izgrađena prijamna zgrada prenamijeni u drugu humanitarnu, odgojno-obrazovnu svrhu, tj. za đački internat Muške učiteljske škole, dok se u susjedstvu, također prema nacrtima arh. Fischera, počela u ljeto 1911. graditi zgrada za tu školu (danas stara Dekanatska zgrada na Šalati br. 3). Sljedeće je godine namjena tih zgrada promijenjena: internatska je zgrada dodijeljena Plemićkomu konviktu, a školska zgrada gornjogradskoj klasičnoj i II. realnoj gimnaziji. Izbijanjem I. svjetskog rata obje te zgrade zaposjela je vojska, koja se njima koristila u bolničke svrhe.

Kad je krajem 1917. konačno otvoren Medicinski fakultet, ove dvije zgrade dodijeljene su Fakultetu. Početkom lipnja 1919. Hrvatska se vlada obratila nadbiskupu dr. Baueru dopisom u kojem navodi potrebu proširenja zemljišta za izgradnju zemaljske i kliničke bolnice na Šalati, pa je nadbiskup darovao Fakultetu još i zemljište na brijegu između Vončinine i Voćarske ulice.[12,13]

### Vojna bolnica na Kuniščaku
### *(početak gradnje 1909.)*

God. 1781. za bolnicu zagrebačkoga garnizona sagrađena je zgrada u Novoj Vesi br. 16, u kojoj je bolnica ostala do

1862. kad je preseljena u Vlašku ulicu 87 u adaptiranu zgradu topničke vojarne. U zgradi u Novoj Vesi bila je smještena i domobranska vojna bolnica, no o njoj nema podrobnijih podataka.

Zagrebačko je hrvatsko-slavonsko VII. domobransko okružno zapovjedništvo god. 1908. naredilo da se na Kuniščaku podigne nova Domobranska četna bolnica br. 25, koja bi imala 84 postelje (80 za bolesne vojnike i 4 za časnike). Građevinskim programom određeno je da se izgrade odjeli *unutarnjih, vanjskih i priljepčivih bolesti, zatim odjel umobolnih i odjel bolesnih uznika, nadalje soba za operacije, soba za liječničko predočenje, laboratorium, upravne prostorije, ljekarna s podrumom, pohrana nosila, raskužiona, mrtvačnica sa sobom za sekcije i za postavu odra* te centralna kuhinja i 3 čajne kuhinje, sanitarne i pomoćne prostorije. Gradnja, povjerena građevnom poduzeću E. Eisner & A. Ehrlich, započela je god. 1909. a završena 1911. Bolnica je bila vlasništvo grada i pri otvorenju je imala 100 kreveta.

Poslije I. svjetskog rata bolnica je pripojena Stalnoj vojnoj bolnici IV. armijske oblasti u Vlaškoj, pa su na Kuniščaku smješteni kirurški i zarazni odjel te ljekarna. Kasnije je iz kirurškog odjela izdvojen otorinolaringološki odsjek, a osnovan je i očni odjel te odjel za »umobolne«. 30-ih godina 20. stoljeća razmišljalo se čak da se čitava vojna bolnica iz Vlaške preseli na Kuniščak, gdje bi se izgradio niz novih zgrada; plan je predviđao bolnicu sa 700 kreveta, no nikada nije ostvaren. Za vrijeme II. svjetskog rata bolnica nosi ime Andrije Pasanca. Nakon rata na Kuniščaku je bio smješten I. kirurški odjel Vojne bolnice (abdominalna i torakalna kirurgija, urologija i ginekologija), dok je na Voćarskoj cesti smješten II. kirurški odjel (ortopedija, plastična kirurgija, odjel za koštano-zglobnu tuberkulozu). God. 1988. čitava se Vojna bolnica s lokacija na Kuniščaku, Vlaškoj i Voćarskoj ulici preseljava u novu zgradu u Svetošimunskoj ulici (danas Klinička bolnica Dubrava), dok se u kompleks Kuniščaka uselila sigurnosno-obavještajna služba.[14,15]

### Dobrovoljno društvo za spasavanje *(osnovano 21. XII. 1909.)*

Početkom 20. stoljeća oprema za pružanje hitne pomoći u Zagrebu sastojala se od jednih sanitetskih kola s konjskom vučom te po jednih ručnih kolica za prijenos unesrećenih u svakoj policijskoj postaji, gdje je bio i ormarić s najnužnijim lijekovima, zavojima i instrumentima, no nije bilo organizirane službe. Razvojem industrije događa se sve više nezgoda na poslu, povećanjem prometa raste broj cestovnih nezgoda, a neprilagođenost novim uvjetima života doseljenoga seoskog stanovništva utječe na porast pokušaja samoubojstava. Na poticaj Družbe »Braće Hrvatskoga Zmaja« održana je 16. listopada 1909. inicijativna skupština Dobrovoljnog društva za spasavanje, koje je konstituirano 21. prosinca iste godine po uzoru na bečki »Rettungsverein«. Nakon što su skupljena osnovna novčana sredstva, uređena sanitarna postaja i uvježbano osoblje, Društvo za spasavanje započelo je radom 1. kolovoza 1910. Sanitarna je postaja bila smještena u gradskim kućama u Savskoj cesti 1, pokraj vatrogasne brigade, sastojala se od prijavno-dojavne službe, prostorije za sanitarne pomoćnike i bolesničke sobe, a Društvo je imalo dvoja sanitetska kola s nosilima; šest konja zajednički su koristili i vatrogasci i Društvo već prema potrebi. U hitne intervencije na teren nije izlazio liječnik, već samo kočijaš i sanitarni pomoćnik, koji bi zviždaljkom upozoravao ostale sudionike prometa. Osnovna zadaća bila je pru-



Slika 6. *Sanitetska kola Društva za spasavanje*
Figure 6. *Sanitary carriage of the First Aid Station*

žanje prve pomoći unesrećenima na licu mjesta i prijevoz do najbliže bolnice. Konjska je vuča bila u uporabi do god. 1915. God. 1935. Društvo za spasavanje je preseljeno u barake u Martićevoj 22. Tek god. 1950. Stanica za hitnu pomoć (kako se Društvo za spasavanje preimenovalo) počinje djelovati kao zdravstvena ustanova s liječnicima, primaljama i bolničarima. Ona se god. 1963. seli u novoizgrađeni prostor u Đorđićevoj ulici 26. razvivši se u Ustanovu za hitnu medicinsku pomoć modernog tipa sa stacionarom, reanimacijskim centrom, odjelom za akutnu toksikologiju, laboratorijem, nastavnim središtem za izobrazbu kadrova, dislociranim podstanicama, vozilom za hitne kardiološke intervencije i dr. God. 2007. počela se graditi peterokatna zgrada u Heinzelovoj 88. u kojoj će biti smješten i Centar za urgentna stanja grada Zagreba.[6,17]

### Zaključak

U samo tri godine (1907.–1909.) osnovan je u Zagrebu niz zdravstvenih ustanova, prevažnih ne samo za grad već i za čitavu Hrvatsku. Većina njih djeluje i danas, bilo pod drugim imenom bilo uklopljena u druge zdravstvene ustanove, ali s jednakom osnovnom funkcijom – pridonijeti zdravstvenom boljitku naših građana.

Bakteriološki zavod, osnovan 1907. kao privatni laboratorij dr. Ljudevita Gutschyja, kasnije podržavljen prerastao je u Epidemiološki zavod, koji je uključen u Školu narodnog zdravlja. Gradski dječji ambulatorij, prva socijalnomedicinska ustanova u Hrvatskoj otvorena 1908., bio je matica iz koje su izniknuli i drugi dječji dispanzeri na području grada Zagreba. Ortopedski zavod dr. Božidara Špišića, prva ortopedska ustanova u Hrvatskoj otvorena 1908., prerastao u respektabilnu ortopedsko-rehabilitacijsku ustanovu s invalidskom školom i ortopedskim radionicama, pretvoren je u ortopedski odjel današnje Opće bolnice »Sv. Duh«, no isto tako je poslužio kao idejna baza na kojoj je pod Špišićevim vodstvom izniknula Ortopedska klinika. Dobrovoljno društvo za spasavanje, konstituirano 1909., razvilo se od prijevozničke službe u modernu Ustanovu za hitnu medicinsku pomoć.

Sanatorij u Klaićevoj ulici, otvoren 1909., bio je više od 4 desetljeća ustanova gdje se njegovala vrhunska medicina tog vremena. Iako je kao institucija ukinut, njegova je zgrada uz daljnje prigradnje poslužila Klinici za dječje bolesti. Nasuprot tom elitnom lječilištu iste je godine osnovano

Lječilište Brestovac kao prvo radničko lječilište na slavenskom jugu, no i ono je nakon gotovo 6 desetljeća djelovanja ukinuto. Domobranska vojna bolnica na Kuniščaku, koje je gradnja otpočela 1909. uključena je u središnju Vojnu bolnicu, koja je ukinuta god. 1991. Jedini projekt od navedenih, koji nije zaživio jest izgradnja Zemaljske bolnice na Šalati (kamen temeljac 1909.), koja je očigledno bila prevelik financijski zalogaj, ali pri realizaciji se umiješala i politika. Ideja zajedničke zemaljske i kliničke bolnice oživjela je nakon otvaranja Medicinskog fakulteta, no ni međunarodni natječaj raspisan god. 1930., na kojem je sudjelovalo 70 natječajnih radova, ni onaj iz god. 1941. nisu doveli do izgradnje zamišljenoga medicinskoga grada na Šalati.

Praćenjem početka i razvitka navedenih zdravstvenih ustanova uočava se da su se mnoge borile s »porođajnim mukama«, napose u svezi s financijama i birokracijom. Sa strane vlasti nije bilo sluha za bakteriološki i ortopedski zavod, pa su ih i Gutschy i Špišić osnovali vlastitim sredstvima, dok je Sanatorij u Klaićevoj osnovan na privatnoj inicijativi imućnijih dioničara. Dobrovoljno društvo za spasavanje, kako mu samo ime kaže, ovisilo je o dobrovoljnim prilozima humanih ljudi, a sredstva su se namicala priređivanjem zabava, lutrija, aukcija slika i sl. baš kao i kod Lječilišta Brestovac, koje je izniknulo na darovanom zemljištu. To lječilište dugo vremena nije uspjelo dobiti građevnu dozvolu pod raznim izlikama: da će se izgradnjom lječilišta za tuberkulozne odvratiti izletnici na Sljeme, da će se građevnom mehanizacijom oštetiti sljemenska cesta, da lječilište ne će moći funkcionirati, jer će se teško koji liječnik odlučiti da dulje vremena boravi na tom »samotnom mjestu« i dr.

Osnivanjem navedenih zdravstvenih ustanova Zagreb se počeo pretvarati u moderno zdravstveno središte, u kojem će za manje od jednog desetljeća (1917.) biti otvoren Medicinski fakultet s kliničkom bolnicom, snažan centar medicinskoga znanstvenog rada.

## LITERATURA


1. Zagrebački leksikon. Zagreb: Leksikografski zavod Miroslav Krleža-Masmedia; 2006.
2. *Berlot J.* Razvitak mikrobiologije i imunologije u Hrvatskoj do 1923. god. U: I. simpozij o historiji mikrobiologije i imunologije u Hrvatskoj do 1923. godine. Zagreb: JAZU; 1973, str. 31–45.
3. *Tomić-Karović K.* Ljudevit Gutschy. Zagreb: JAZU; 1973, str. 107–17.
4. *Švarc Ž.* Gradski dječji ambulatorij u Zagrebu. Liječ Vjesn 1928; 50:723–27.
5. *Vinter Š.* Rad i organizacija dječjeg ambulatorija od god. 1908. do 1928. Liječ Vjesn 1928;50:758–68.
6. *Špišić B.* Kako pomažemo našim invalidima. Zagreb: Dionička tiskara; 1917.
7. *Anonimno.* Spomenica u povodu 50. obljetnice rada Katedre za ortopediju, 1922.–1972. Zagreb: Ortopedska klinika Medicinskog fakulteta; 1973.
8. Lečenje i suzbijanje tuberkuloze u našem radničkom osiguranju. Lečilište Središnjeg Ureda za osiguranje radnika »Brestovac« kraj Zagreba, 1909–1934. Zagreb, 1934.
9. *Vučak I.* Brestovac. Liječ Nov 2003;3:43–5.
10. *Anonimno.* Sanatorij u Zagrebu. Zagreb; 1911.
11. *Bagarić M.* Sanatorij u Klaićevoj ulici u Zagrebu – djelo arhitekta Ignjata Fischera. Radovi Instituta za povijest umjetnosti 2006;30:265–80.
12. *Dugački V.* Od biskupskog povrtnjaka do Medicinskog fakulteta. mef.hr 2007; 26:63–69.
13. Bagarić M. Arhitekt Ignjat Fischer – zdravstveni i školski objekti (magistarski rad). Zagreb: Sveučilište u Zagrebu; 2006.
14. *Nick A.* Vojna bolnica u Zagrebu (Povodom stogodišnjice opstanka). Acta hist med pharm vet 1964; 4 (br. 1–2):76–101.
15. KBD. Klinička bolnica Dubrava. Zagreb, 2001;23–7.
16. *Dugački V.* Osnivanje i početak rada Dobrovoljnog društva za spasavanje u Zagrebu. Medicinar 1974, 25:391–4.
17. *Anonimno.* Stanica za hitnu medicinsku pomoć Zagreb 1909–1989. Zagreb: Stanica za hitnu medicinsku pomoć Zagreb; 1989.

# Pisma uredniku
# Letters to the Editor

## REVASKULARIZIRANJE KORONARNIH BOLESNIKA U HRVATSKOJ

### REVASCULARIZATION FOR CORONARY HEART DISEASE IN CROATIA

S poštovanjem i zanimanjem pročitah članak kolegice Strozzi i suradnika[1] koji razmatra vlastite retrospektivne podatke o liječenju 403 bolesnika s akutnim koronarnim incidentom (akutnim koronarnim sindromom, ACS) tijekom 2005. godine. Bilo bi vrlo korisno kad bi i drugi centri u našoj zemlji (za sada ih ima bar 8; po jedan u Krapinskim Toplicama, Rijeci, Slavonskom Brodu, Splitu, Zadru i tri u Zagrebu) iznijeli vlastite rezultate radi usporedbe i usuglašavanja.

Opažene, nemale razlike u ishodima (mnogo povoljniji za bolesnike podvrgnute perkutanoj koronarnoj intervenciji; PCI) ne mogu se pripisati isključivo izvršenom zahvatu jer su konzervativno liječeni bolesnici bili na znatno višem riziku (stariji, više dijabetičara, više onih s ranijim IM ili CVI), što autori i navode.[1]

Neki su me podaci u ovom prikazu iznenadili i držim da bi ih bilo dobro raspraviti, kako s autorima, tako i s drugim stručnjacima.

1) Omjer koronarnih incidenata s elevacijom ST-spojnice (STEMI) prema onima bez elevacije (NSTEMI) je neočekivan (288:115 ili 71,5:28,5%)[1] jer se prema podacima iz velikih serija[2,3] očekuje upravo obrnuti odnos. Je li riječ o za nas specifičnoj patologiji, o stanovitoj selekciji bolesnika ili o nekom drugom čimbeniku (npr. različiti dijagnostički kriteriji)?
2) Danas se smatra da je prognoza akutnih koronarnih incidenata bez ST-elevacije čak nepovoljnija od STEMI oblika[4,5] pa bi takvim stanjima trebalo posvetiti posebnu pažnju. Čini mi se štoviše da bi prosječni NSTEMI trebao imati interventni prioritet pred STEMI, u čemu nisam usamljen.[6]
3) Preporuke za perkutanu koronarnu intervenciju (PCI) kod NSTEMI (odnosno NSTE-ACS) čvrsto su utemeljene na znanstvenim činjenicama već niz godina.[7] Tome u prilog iznosim rezultate dviju nedavnih meta-analiza[8,9] (tabl. 1): podaci su prikazani omjerom rizika (OR) s pripadajućim 95%-tnim intervalima pouzdanosti (CI – u zagradama), a značajnost opaženih razlika zvjezdicama, gdje * označava $p<0,05$, a ** $p\leq0,001$. Plediram dakle za mnogo aktivnije liječenje akutnog koronarnog sindroma u smislu žurne koronarografije, što doduše nije problem samo naše zemlje, već i mnogo bogatijih i razvijenijih (u SAD je primjerice između 2002. i 2006. godine učestalost PCI za NSTE-ACS u prvih 48 h po hospitaliziranju porasla tek za nekih 15%; sa 53% na 61%, i to pretežno u bolesnika niskog rizika, gdje je korist od takve intervencije znatno manja).[10]
4) S druge strane mi se čini (nemam pouzdane podatke pa možda griješim) da se prebrzo odlučujemo za koronarnu angioplastiku kod kronične stabilne angine. Takvi su bolesnici izloženi bitno manjem riziku i probitak interventne kardiologije znatno je manje izdašan, što je pokazao niz kliničkih pokusa, od kojih se u zadnje vrijeme posebno ističe COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation).[11] Ipak, prije svrhovite provedbe optimalne farmakoterapije, dobar dio liječnika se tu odlučuje za PCI, a još prije za aortokoronarno premoštenje. To dakako nije samo naš problem. Nedavna anketa o liječenju stabilne angine pektoris (s prikazom bolesnika)[12] pokazala je da između 7632 odgovora diljem svijeta njih 40,2% daje prednost aortokoronarnom premoštenju, 16,8% perkutanoj intervenciji, a samo bi 43% prvo ordiniralo primjereno konzervativno liječenje i pomno pratilo bolesnika.[13] Postavlja se pitanje da li mi liječnici doista operativno primjenjujemo medicinu utemeljenu na znanstvenim dokazima (EBM) ili je to samo naš deklarativni stav?

Tablica 1. *Učinak PCI na prognozu*
Table 1. *The effects of PCI upon the prognosis*

| Izvor<br>Source | Fatalni ishod<br>Death | Nefatalni IM<br>Nonfatal MI | Rehospitaliziranje<br>Rehospitalization |
|---|---|---|---|
| Mehta i sur, 2005.[8]<br>(9212 bolesnika/pts) | 0,92<br>(0,77–1,09) | 0,75<br>(0,65–0,88)** | 0,66<br>(0,60–0,72)** |
| Bavry i sur, 2006.[9]<br>(8375 bolesnika/pts) | 0,75<br>(0,63–0,90)** | 0,83<br>(0,72–0,96)* | 0,69<br>(0,65–0,74)** |

* $p<0,05$; ** $p\leq0,001$

*Zvonko Rumboldt*
Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu
Šoltanska 2, 21 000 Split, e-mail: zr@mefst.hr

LITERATURA

1. *Strozzi M, Bulum J, Ernst A i sur.* Razlike u mortalitetu bolesnika hospitaliziranih zbog akutnog infarkta miokarda u KBC-u Zagreb ovisno o načinu liječenja. Liječ Vjesn 2007;129:260–4.
2. *Rosamond W, Flegal K, Friday G i sur.* Heart disease and stroke statistics – 2007 update: a report from the AHA Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 2007;115:69–171.
3. *Fox KAA, Steg PG, Eagle KA i sur.* Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999 to 2006. JAMA 2007;297: 1892–900.
4. *Allen LA, O'Donnell CJ, Camargo CA i sur.* Comparison of long-term mortality across the spectrum of acute coronary syndromes. Am Heart J 2006;151:1065–71.
5. *Tang EW, Wong CK, Herbison P.* Global registry of acute coronary events (GRACE) hospital discharge risk score accurately predicts long-term mortality post acute coronary syndrome. Am Heart J 2007;153:29–35.
6. *Giuliano RP, Braunwald E.* The year in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. J Am Coll Cardiol 2007;50:1386–95.
7. *Braunwald E, Antnamn EM, Beasley JW i sur.* ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non--ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2002;40:1366–74.
8. *Mehta SR, Cannon CP, Fox KA i sur.* Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. JAMA 2005;293:2908–17.

9. *Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, Bhatt DL, Askari AT.* Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. J Am Coll Cardiol 2006;48: 1319–25.
10. *Tricoci P, Peterson ED, Mulgund J i sur.* Temporal trends in the use of early cardiac catheterization in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (results from CRUSADE). Am J Cardiol 2006;98:1172–6.
11. *Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK i sur.* Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. N Engl J Med 2007;356: 1503–16.
12. *Anonimno.* Management of stable coronary disease. N Engl J Med 2007;357:1762–6.
13. *Cheng S, Jarcho J.* Management of stable coronary disease – polling results. www.nejm.org (10.1056/NEJMclde0707875). Pristupljeno 4. 11. 2007.

# Odgovor autora

Zahvaljujemo na interesu za naš članak. Objavili smo ga sa željom da ovi objavljeni rezultati budu kontrola kvalitete našeg rada. Kao što je dobro primijetio autor komentara, vrlo je malo konzistentnog praćenja rezultata u intervencijskoj kardiologiji u našoj zemlji, iako imamo 11 laboratorija (uključujući i ustanovu prof. Rumboldta) te smatramo da je ovaj članak mali doprinos našoj struci i može biti poticaj i za druge da objave svoje rezultate.

Pokušat ću odgovoriti na pitanje (točka 1) i komentare bez aspiracija da to bude još jedan novi članak.

1. U radu su bili obuhvaćeni svi bolesnici sa STEMI hospitalizirani u tom razdoblju, dok su uključeni samo bolesnici s NSTEMI koji su smješteni u jedinice intenzivnog liječenja (što je i navedeno u članku). Kako je velik broj bolesnika s NSTEMI, osobito onih čiji je tijek nekompliciran, smješten na hladnim odjelima u našoj ustanovi, oni nisu bili obuhvaćeni. Također, 2005. godine, NSTEMI u praksi nije bio uvijek jasno definiran. Često smo rabili dijagnozu nestabilne angine, pogotovo u situacijama nedostatka testova za troponin. Slažem se s komentarom da NSTEMI ima više u odnosu na STEMI, a koliko je to, ovisi o definiciji, koju u članku nismo jasno definirali. Zbog toga smo prikazali rezultate NSTEMI bolesnika smještenih u Koronarnu jedinicu, ali smo se zbog malog broja potpuno ogradili od zaključaka i uspoređivanja sa STEMI grupom!
2. Danas, u 2008. godini opće je poznato da u bolesnika s NSTEMI, osobito onih višeg rizika treba učiniti invazivnu obradu i eventualnu intervenciju što prije te je u našoj Klinici pravilo (gotovo bez iznimke!) da se to učini unutar 1–3 dana, odnosno tijekom iste hospitalizacije, jer je ova skupina vrlo heterogena, a uključuje i ekvivalent STEMI kod posteriornog infarkta, bolesnike s višežilnom bolešću, bolesnike s bolešću glavnog stabla lijeve koronarne arterije, bolesnike s ranije učinjenim aortokoronarnim premoštenjem itd. O potrebi rane intervencije kod NSTEMI stoga više nije potrebna rasprava, ali ne podržavam postavku da NSTEMI treba imati prioritet pred bilo kakvim, pa i »prosječnim« STEMI. Uostalom, nema potrebe da ove dvije ekspresije iste bolesti zbog bilo čega kompetiraju.
3. Zahvaljujem prof. Rumboldtu na lijepu prikazu iz literature rizika tijekom dugoročnog praćenja ovih bolesnika. Poznato je, a i osobno se potpuno slažem s komentarom da se rizične situacije kod NSTEMI upravo pokazuju u dugoročnom praćenju. Naš članak nažalost nije uključivao dugoročne rezultate ni kod STEMI, a ni kod NSTEMI populacije. Nastojat ćemo uskoro prikazati stručnoj javnosti i takve podatke.
4. COURAGE studija omiljena je tema diskusije između kardiologa koji se bave i onih koji se ne bave intervencijskom kardiologijom. Bilo bi vrlo komplicirano analizirati na ovome mjestu neke slabosti ove studije, a ona i nema ništa zajedničko s našim člankom o bolesnicima s akutnim infarktom. Složit ću se s komentarom prof. Rumboldta da nestabilni bolesnici imaju veću korist od intervencijskih zahvata. U našoj Klinici oni zauzimaju više od 60% intervencijskih procedura. Što se pak tiče ankete iz N Engl J Med, ne nalazim ništa loše u mogućnosti izbora između tri pristupa stabilnom koronarnom bolesniku i različit odabir kod »virtualnog pacijenta« me ne iznenađuje. Stoga držimo se »evidence based« medicine, ali odlučujmo o svakom bolesniku individualno prema principu »common sense« (engl. zdrav razum)! Vjerujem da će se s time složiti mnogi koji se svakodnevno brinu za bolesnike s koronarnom bolešću.

*Maja Strozzi*

# UPORABA LIJEKOVA U TRUDNOĆI U ZAGREBU

## DRUG USE IN PREGNANCY IN ZAGREB

*Poštovani gospodine uredniče!*

U dvobroju 8–9 volumena 129/2007. Liječničkog vjesnika objavljen je zanimljiv i argumentiran članak J. Čuliga i sur.[1] o uporabi lijekova u trudnoći. Članak je napisan na temelju anketnih podataka od ukupno 859 rodilja iz četiri zagrebačka rodilišta (KBC Zagreb, KB Sestre milosrdnice, KB Merkur i OB Sv. Duh), a odnosi se na uzimanje lijekova od početka trudnoće do poroda. Članak završava zaključkom o neopravdano velikoj potrošnji benzodiazepina, o mogućnosti unapređenja kvalitete terapije kardiovaskularnim lijekovima (hipotenzivima – atenolol) i o nepotrebnoj uporabi metamizola i doksiciklina. Autori na kraju postavljaju pitanje racionalne primjene vitamina, minerala, željeza i folne kiseline u trudnoći.

Šteta što autori nisu svoje nalaze usporedili s ranija dva istraživanja o uporabi lijekova u trudnoći, koja se odnose na po 1000 trudnica koje su rodile u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb ul. u 1989. i 2001. godini.[2,3] Uspoređujući 1989. s 2007. godinom, vidimo djelomičnu promjenu uporabe lijekova u trudnoći. Izrazito je smanjen broj trudnica bez uporabe lijekova (od 19,7% na 3,8%), povišen je broj trudnica s jednim lijekom (od 12,9% na 29,0%); broj trudnica s ≥5 lijekova vrlo je sličan, 14,8% i 12,3%.

Preparati željeza su povećano davani, od 17,6% u 1989. na 22,7% u 2007. godini. Uporaba antibiotika vrlo je slična (22,5% i 20,7%), smanjen je broj korisnica didrogesterona (Dabroston – od 10,5% na 6,8%). Izrazito je smanjena uporaba ritodrina od 23,6% na 9,9% (uglavnom se radi o izvanbolničkom »preventivnom« davanju). Uporaba diazepama dosta je smanjena, od 47,6% na (još uvijek nepotrebnih) 33,9%.

Ukupno gledajući, tendencija je pozitivna: smanjeno je u prvom tromjesečju davanje gestagena Dabrostona te u drugom i trećem tromjesečju »preventivno« ambulantno davanje ritodrina; za obje terapije još nitko nije egzaktno dokazao učinkovitost u prevenciji ranih spontanih pobačaja odnosno preranog poroda pa je njihovo davanje više »psihoterapija«.

Osobno sam iz »stare garde« ginekologa, točnije specijalista materno-fetalne medicine i perinatologije. Kad sam završio specijalizaciju, 1961. godine, problem uporabe lijekova u trudnoći bio je potpuno efemeran, sve do talidomidske tragedije,[4] koja je sve nas upozorila na problem embriotoksičnosti lijekova. Od tada se pribjegava velikoj pozornosti davanju lijekova u trudnoći. To je rezultiralo brojnim istraživanjima i preporukom američke Agencije za lijekove i hranu (FDA),[5] koja kategorizira lijekove, glede uporabe u trudnoći, u pet kategorija: A, B, C, D, X. U nas je točni pregled lijekova po FDA-kategorizaciji prikazan u Farmakoterapijskom priručniku B. Vrhovca i sur.[6] Kad gledamo koji su lijekovi u pojedinoj kategoriji te koliko ih dajemo i kolika je potreba davanja, ostajemo začuđeni.

U *sigurno neštetnoj kategoriji »A«* samo je 9 lijekova. To su levotiroksin i osam vitamina ako se daju u prirodnoj količini. I *kategorija »B«, bez dokazanog štetnoga učinka u žena* je povoljna: u njoj je 129 lijekova iz Priručnika, među njima su oni vrlo važni za liječenje majke i fetusa: penicilinski i cefalosporinski antibiotici, neki drugi baktericidi, dvovaljano željezo, inzulin, ritodrin, nesteroidni antireumatici.

U *kategoriji »C«, u kojoj su lijekovi s teratogenim svojstvom u životinja*, ali bez teratogenog dokaza u žena, čak je 215 preparata. Od antibiotika su gentamicin, kloramfenikol, tobramicin, sulfometoksazol i trimetoprin, ali na sreću izdašan je popis antibiotika u kategoriji »B«, koji omogućuju odgovarajuću terapiju svih infekcija. Od fungicida su nistatin, mikonazol i flukonazol, a njihov teratogeni utjecaj pri kratkotrajnoj vaginalnoj aplikaciji, posebice nakon I. trimestra trudnoće nije vjerojatan. Većina ostalih lijekova skupine »C« daje se samo nakon I. trimestra, acetil salicilna kiselina i ketoprofen mogu biti štetni samo uoči poroda, ali imaju zamjenu u nesteroidnim antireumaticima skupine »B«. Trospij i meperidin u praksi se izdašno i sigurno rabe samo u porodu, a lamotrigin je jedini (noviji) antiepileptik koji nije u skupini »D«.

U *skupini »D« s dokazom humanog fetalnog rizika* je varfarin koji se zamjenjuje heparinima, litij se može zamijeniti drugim antipsihoticima. Tetraciklini se talože u kostima pa postoji mogućnost žute obojenosti zubne cakline (ako se primjenjuju u drugoj polovici trudnoće), ali je dragocjen u liječenju cerviko-vaginitisa. Atenolol i drugi hipotenzivi vrlo rijetko će biti indiciran u prvom tromjesečju trudnoće, u žena koje trudnoću započinju s visokom hipertenzijom. U većine trudnica (oko 5% njih) hipertenzija se pojavljuje u trudnoći, u njih je mirovanje-ležanje osnovni postupak. Tireostatici propiltiouracil i tiamazol inhibitorno djeluju na fetalnu štitnjaču, ali se oprezno uz najnižu dozu moraju aplicirati trudnici sa stvarnom hipertireozom. Diazepam je najčešće rabljeni benzodiazepin i razlog je kontroverzama. Već godinama pratimo (neopravdano) prekomjernu uporabu diazepama. Ne dovodi do povećane učestalosti malformacija, a još je u skupini »D«. Općenito, u oba naša uzorka od po 1000 trudnica nije bila nađena statistički značajna razlika u pojavnosti malformacija između trudnica bez uporabe lijekova i onih s uporabom »potencijalno štetnih« lijekova, makar su bili uzimani u prvom tromjesečju.[2,3]

Pozamašna je lista od 32 lijeka u *skupini »X«, s potvrđenim teratogenim djelovanjem*. U toj skupini nisu talidomid i dietilstilbetsrol, oni se više ne proizvode. Na sreću u trudnoći nema potrebe davanja spolnih hormona, estrogena, gestagena, androgena, kontraceptiva, antiandrogena, gonadotropina, selektivnih modulatora estrogenih receptora, umjesto flurazepama postoje drugi preparati, a psorijaza (tazaroten) zbog pojačane se endogene produkcije glukokortikoida u trudnoći ne pogoršava.

Farmakokinetika i farmakoterapija u trudnoći su vrlo složene, radi se o majci-trudnici, fetusu, plodnoj vodi i o novorođenčetu.[7] Materno-fetalni prijelaz lijekova ovisi o više čimbenika: o dobi trudnoće, o načinu aplikacije lijeka odnosno postignutoj koncentraciji u krvi majke, o fizikalno-kemijskim svojstvima lijeka te o razgradnji lijeka u posteljici. Tvari molekularne težine manje od 1000, a gotovo svi su lijekovi takvi, prelaze hemokorijalnu membranu. Iznimka je npr. heparin. Prijelaz je brži u uznapredovaloj trudnoći, jer je površina hemokorijalne membrane veća, a membrana stanjena. Intravenska aplikacija lijeka ubrzava prijenos u fetus, jer se brzo postiže viši materno-fetalni gradijent. U vodi topljivi, ionizirani lijekovi sporije prelaze, a u masti topljivi vrlo brzo. Posteljica ima mnogo enzima pa npr. svojom kolinesterazom razgrađuje sukcinilkolin. Otprilike jedan sat nakon intravenske aplikacije većina lijekova u fetalnoj krvi

Tablica 1. *Razvrstavanje po FDA-kategorizaciji najvažnijih od 451 lijeka iz područja ginekologije i materno-fetalne medicine. Po Farmakoterapijskom priručniku.*[5]

Table 1. *Arrangement in relation to FDA categorization of 451 most important drugs from the field of gynecology and maternal-fetal medicine. According to Pharmacotherapeutical manual.*[5]

| FDA-kategorija / FDA category | Broj lijekova i neki od njih / Number of drugs and some of them |
|---|---|
| **A.** Kontrolirane studije nisu pokazale rizik za fetus u I. trimestru te nema dokaza rizika u II. i III. trimestru | **10:** levotiroksin, vitamini A, B1, B6, B12, C, D, E, K, folna kiselina |
| **B.** studije na gravidnim životinjama nisu pokazale rizik za fetus, ali nema kontroliranih studija u žena ili su studije na životinjama pokazale štetan učinak koji nije potvrđen u kontroliranim studijama u žena tijekom I. trimestra te nema dokaza rizika u kasnijim trimestrima | **129:** antibiotici: penicilini (benzil-p., ampicilin, amoksip.,), cefalosporini, nitrofurantoin, eritromicin, azitromicin, klindamicin, metronidazol, klotrimazol, klavulonska kiselina; progesteron, didrogesteron, ferosulfat, inzulin, ritodrin, metamizol, ibuprofen, diklofenak, lidokain |
| **C.** studije na životinjama pokazale su teratogeni učinak i nema kontroliranih studija u žena ili studije u žena i životinja nisu dostupne | **214:** gentamicin, kloramfenikol, tobramicin, sulfometoksazol, trimetoprim, nistatin, mikonazol, flukonazol, prednizon, betametazon, deksametazon, rezerpin, furosemid, diazoksid, heparin, acetilsalicilna kiselina, ketoprofen, epoetin, lamotrigin, trospij, meperidin, amitriptilin, dinoproston |
| **D.** postoje dokazi humanoga fetalnog rizika, ali korist od primjene lijeka može opravdati mogući rizik (sama bolest ima veću učestalost malformacija, npr. hipertireoza, epilepsija) | **66:** benzdiazepini, propiltiouracil, metimazol, doksiciklin, oksitetraciklin, atenolol, varfarin, litij |
| **X**. studije na životinjama ili ženama pokazale su teratogeni učinak ili je teratogeni rizik potvrđen ljudskim iskustvom | **32:** spolni hormoni (estradiol, etinilestradiol, norgestrel, noretisteron, levonorgestrel, medroksi-progesteron, mesterolon, norgestrimat), gonadotropini (urofolitropin, folitropin, goserelin, menotropin, triptorelin), flurazepam, klomifen, raloksifen i dr., bikalutamid, statini-hipolipemici, citostatici (metotreksat), izotretinoin, tazaroten, antiepileptici (fenobarbiton, metil-fenobarbiton, fenitoin, karbamazepin, Na valproat) |

doseže 30% do 80% majčine koncentracije. Iznimka su tiobarbiturati, koji se u fetalnoj krvi već nakon 5 minuta izjednačuju s majčinom koncentracijom (što je važno kod anestezije pri carskom rezu).

Mnogo je »optuženih« lijekova. »Optužba« se u prvome redu odnosi na njihovu teratogenost pri davanju u prvom tromjesečju trudnoće. U manjoj se mjeri odnosi na kasniji fetalni rast ili poremećenu neonatalnu adaptaciju (opijati, diazepam). Prema FDA-kategorizaciji, iz Vrhovčeva Farmakoterapijskog priručnika (tablica 1.), za primjenu u trudnoći samo je oko 138 lijekova »sigurno« (9 kategorije »A« i 129 kategorije »B«); 32 lijeka (iz skupine »X«) striktno su zabranjena, 66 lijekova iz kategorije »D« je kontraindicirano; među njima su diazepam, atenolol i tetraciklinski antibiotici. Najviše je (215) lijekova u kategoriji »C«, koja je relativno rizična, među njima su neki koji su dio standardne opstetričke prakse (trospij i meperidin u porodu, glukokortikoidi kod prijetećega preranog poroda, diazoksid kod /pre/eklamptičnih hipertenzivnih kriza).

Materno-fetalna medicina nije danas samo promatračka medicina, porodničar nije samo kirurg koji će zbrinuti rupturu uterusa, zbrinuti krvarenje drugog i trećeg porodnog doba, učiniti unutarnji okret djeteta, forcepsom poroditi (nerijetko već hipoksično) dijete. Porodničar je danas i farmakoterapeut. Brojne su indikacije za liječenje tijekom trudnoće. One su majčine i fetalne: anemija; hipertenzija i (pre)eklampsija; srčane bolesti i bronhalna astma; dijabetes, Rh-imunizacija, hipertireoza i hipotireoza, sustavni eritemski lupus; epilepsija; tromboprofilaksa i terapija; psihoneuroze (hiperemeza); prijeteći i habitualni pobačaj, prerani porod; infekcije (bakteriurija, pijelonefritis, vaginitis i cervicitis, sindrom intraamnijske infekcije, druge infekcije fetusa); indukcija poroda i stimulacija trudova, uterotonici; fetalni hidrops; indukcija plućnog surfaktanta u fetusa; hemolitička bolest fetusa; ublažavanje boli u porodu; opća i lokalna anestezija u porodu. Ne zaboravimo banalne situacije, kao na primjer prehlada i glavobolja (metamizol i ibuprofen).

U trudnoći postoji dodatna potreba za oko jedan gram željeza, radi izgradnje posteljice, izgradnje oko jedne litre povećanog volumena krvi, izgradnje povećanog uterusa. Anemije u trudnoći danas nisu tako česte kao što su bile prije 50 i više godina. Međutim, mnoge žene započinju trudnoću doduše bez izraženije anemije, ali sa sideropenijom. U nas na žalost nema svježih relevantnih referentnih podataka. U trudnoći je umjereno povećana potreba za gotovo svim mineralima i vitaminima, posebice za kalcijem, vitaminom D i folnom kiselinom. U miješanoj svakodnevnoj prehrani te su potrebe zadovoljene, ali pitanje je koliko trudnica jede primjerenu miješanu hranu. Zato dnevna mineralno-vitaminska supstitucija može biti korisna, što je dnevno jedna kapsula »Fortevita« ili tableta »Prenatala«; vitamini i minerali u sigurnoj su kategoriji »A« lijekova.

Podatci Čuliga i sur. nesumnjivo pokazuju određeni napredak u uporabi lijekova u trudnoći u nas. U usporedbi s ranijim anketama smanjena je (preventivna) uporaba ritodrina te diazepama, ali je ova posljednja još uvijek daleko prevelika (33,9%). Tu moramo biti »elastični«. Nije isto, posebice s obzirom na novorođenče, ordinira li se trudnici cijelu trudnoću 5–15 mg ili povremeno, kroz nekoliko dana, 2–4 mg diazepama na dan. Posebna je pozornost potrebna u prvih 12 tjedana trudnoće. U to vrijeme trudnoće najsigurnije je ne uzimati lijekove, a u kasnijoj trudnoći samo kad je indicirano, na načelima racionalne farmakoterapije. Farmakoterapija u trudnoći treba biti racionalna, kao uostalom i izvan trudnoće, nije dobra farmakoterapijska polipragmazija, ali ni nihilizam.

*Prof. dr. Ante Dražančić*
Jakova Gotovca 7, 10 000 Zagreb

LITERATURA

1. *Čulig J, Leppée M, Štimac D i sur.* Presječno istraživanje (Cross sectional study) uporabe lijekova u trudnoći. Liječ Vjesn 2007;129:253–9.
2. *Lenz W, Knapp K.* Thalidomide Embriopathie. Dtsch Med Wochenschr 1962;87:1232–42.
3. *Džanić N, Dražančić A.* Uzimanje lijekova u trudnica na području grada Zagreba. Gynaecol Perinatol 1992;1(2):79–83.
4. *Dražančić A, Đelmiš J, Bljajić D i sur.* Drug use during pregnancy in Zagreb. Period Biol 2001;103(4):351–5.
5. FDA Drug Risk Classification in Pregnancy. http://www.gynob.com/fda.htm
6. *Huić M, Erdeljić V.* Lijekovi u trudnoći i dojenju. U: Vrhovac B i sur, ur. Farmakoterapijski priručnik. Zagreb: Medicinska naklada; 2007, str. 749–75.
7. *Dražančić A.* Lijekovi i trudnoća. Gynaecol Perinatol 1992;1(Suppl.): 29–39.

## Odgovor autora

*Poštovani,*

Želim zahvaliti na osvrtu u kojem je prof. Dražančić naglasio važnost ove osjetljive teme s obzirom na moguće posljedice.

Na primjedbu da rezultate svoje studije nismo usporedili s rezultatima dvaju ranijih istraživanja o uporabi lijekova u trudnoći, mogu reći da sam detaljno upoznat s rezultatima tih dviju vrlo vrijednih i kvalitetnih studija,[1,2] ali je sam rad koncipiran drugačije, pa usporedba ne bi bila jednostavna. Također nismo rezultate uspoređivali ni s rezultatima velike međunarodne suradne studije iz 1990. godine,[3] koja nam je bila metodološki uzor za ovaj rad. Naime, koncepcija analize bila je prikazati sadašnje stanje uporabe lijekova u trudnoći, dok nam je sljedeća namjera, a na kojoj već radimo moji suradnici i ja, u najskorije vrijeme objaviti komparativnu studiju gdje ćemo usporediti sadašnje rezultate s rezultatima drugih studija, pa i citiranih iz 1989.,[1] 2001.[2] i 1990.[3] godine.

Što se tiče talidomida, zbog svojih imunosnih učinaka, danas se ipak povremeno primjenjuje u liječenju lepre i nekih malignoma, ali naravno uz velik oprez.[4] Dakle, nije sasvim iščezao iz medicinske uporabe. U razvrstavanju lijekova po FDA-kategorizaciji nismo se služili Farmakoterapijskim priručnikom[5] premda smo ga detaljno proučili, već knjigom G. Briggsa[6] s obzirom na to da je to bila preporuka recenzenta, a osnova je ista, tj. FDA-klasifikacija.

Posebno je priznanje što se na naš rad osvrnuo eminentni profesor Dražančić, naš učitelj, na čemu mu zahvaljujemo.

*doc. dr. sc. Josip Čulig*

LITERATURA


1. *Džanić N, Dražančić A.* Uzimanje lijekova u trudnica na području grada Zagreba. Gynaecol Perinatol 1992;1(2):79–83.
2. *Dražančić A, Đelmiš J, Bljajić D i sur.* Drug use during pregnancy in Zagreb. Period Biol 2001;103(4):351–5.
3. *Bonati M, Bortolus R, Marchetti F, Romero M, Tognoni G.* Drug use in pregnancy: an overview of epidemiological (drug utilization) studies. Eur J Clin Pharmacol 1990;38:325–8.
4. *Chooi PL, Poulam MP, Peter JS i sur.* Randomized Phase II Study Comparing Thalidomide With Medroxyprogesterone Acetate in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. J Clin Oncol 2006;24(6):898–903.
5. *Huić M, Erdeljić V.* Lijekovi u trudnoći i dojenju. U: Vrhovac B. i sur. Farmakoterapijski priručnik. Zagreb: Medicinska naklada; 2007, str. 749–75.
6. *Briggs G, Freeman R, Yaffe S.* Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2005.


* * *

# Vijesti
# News

HRVATSKO INTERNISTIČKO DRUŠTVO
HRVATSKOG LIJEČNIČKOG ZBORA

*organizira*

## 5. HRVATSKI INTERNISTIČKI KONGRES

***Opatija, 25.—28. rujna 2008.***
***Hotel »Kvarner«, Opatija, Hrvatska***

*Kontakt:* prof. dr. Izet Aganović,
Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta,
KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb,
fax: +385-1-2420517,
e-mail: info@ik-2008.com, web: www.ik-2008.com

*Hotelski smještaj:* Turistička agencija DA RIVA,
M. Tita 162, 51410 Opatija,
tel: 051/272-990; fax: 051/272-482;
e-mail: da-riva@da-riva.hr; web: www.da-riva.hr

*Informacije:* Kotizacija iznosi 1200,00 kn i uključuje prisustvovanje kongresu, bodove liječničke komore, kongresne materijale, koktel dobrodošlice i društveni program. *Hrvatska liječnička komora* boduje ovaj skup: za aktivno sudjelovanje (predavači, posteri) 15 bodova, a za pasivno sudjelovanje 10 bodova.

*Prijava za kongres* biti će omogućena u Kongresnom uredu od 25. do 28. rujna 2008. godine od 8 do 20 sati. Sudionici koji su kotizaciju uplatili ranije svakako trebaju ponijeti kopiju uplatnice. Prijava će se također moći izvršiti putem interneta.

*Prijava i prezentacija radova* (pozvani predavači, mini simpozij, posteri). Rok za prijavu je 1. srpnja 2008. godine. Prijava rada moći će se izvršiti isključivo putem interneta. Sažeci svih prihvaćenih radova biti će objavljeni u suplementu Liječničkog vjesnika. Posteri će biti izloženi u dvorani hotela »Imperijal« od 26. do 28. listopada 2008. godine. Dimenzije postera moraju biti 120 cm (visina) × 90 cm (širina). Ocjenjivački žiri će nagraditi 10 najboljih radova.

# In memoriam
# Obituaries

## Prim. dr. LUKA JEŽEK
**(2. 1. 1933.– 22. 1. 2007.)**



Nakon duge i teške bolesti 22. siječnja 2007. godine preminuo je prim. dr. Luka Ježek, specijalist radiologije u Bjelovaru. Rođen je u Grabercu (pokraj Vrbovca). Diplomirao je 1960. godine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. U svibnju 1964. g. upućen je na specijalizaciju iz radiologije u Zavod za radiologiju KBC-a »Rebro«, koju je završio 19. travnja 1967. Nakon završene specijalizacije vraća se u Bjelovar i osniva Djelatnost za radiologiju tadašnjega Medicinskog centra »Dr. Emilija Holik«. Velika je zasluga prim. Ježeka što se Djelatnost za radiologiju intenzivno razvijala. Potrebno je bilo puno truda, požrtvovnosti i vizije da se opremi tako zahtjevna i skupa djelatnost, pogotovo u našim prilikama stalnog nedostatka novca.

Samo upućeni znaju što u radiologiji znači TV lanac, teledirigirani rendgenski uređaj, ultrazvučni dijagnostički uređaj, automatska tamna komora, mamograf i CT uređaj. Trebalo je stručnosti, upornosti i autoriteta da se uvjere odgovorni da je nabava takvih uređaja prijeko potrebna. Sve je to uspio učiniti prim. Ježek i ova Djelatnost je u opremi uvijek bila pri vrhu, u krugu hrvatskih bolnica istog ranga.

Mnogima je od nas bio učitelj i mentor prilikom specijalističkog staža te je osam liječnika pod njegovim mentorstvom završilo specijalizaciju iz radiologije. Mnogi inženjeri medicinske radiologije prošli su njegovu obuku.

Pisao je stručne članke, sudjelovao na znanstvenim i stručnim sastancima u zemlji i inozemstvu, a i sam je organizirao stručne sastanke u Bjelovaru. Naziv primarijusa stekao je 1977. g.

Stručno se usavršavao u KBC-u »Rebro«, Zavod za radiologiju – abdominalna dijagnostika. Bio je na studijskom boravku u Beču (1969.), u kantonalnoj bolnici u Zürichu (Zavod za radiologiju, 1970.); uslijedila je izobrazba iz kompjutorizirane tomografije (1995.) te seminar iz dijagnostike toraksa u bolnici na Jordanovcu. Publicirao je 45 stručnih i znanstvenih radova; bio je urednik nekoliko zbornika stručnih radova Medicinskog centra Bjelovar (sada Županijske bolnice). Valja istaknuti, između ostaloga, tri njegova djela: »Anomalije urotrakta u djece hospitalizirane na dječjem odjelu u osmogodišnjem razdoblju«, »Organizacija zdravstva u Medicinskom centru Bjelovar u Domovinskom ratu« i »Naša iskustva u liječenju upala žučnog sustava«.

Aktivno je sudjelovao na kongresima radiologa Hrvatske, gastroenterologa i pedijatara; sudjelovao je na strukovnim europskim kongresima u Lisabonu, Parizu i Hamburgu, Budimpešti te nekoliko puta u Beču. Stekao je mnoga priznanja kao što su: začasni član HLZ-a (1998.); diploma HLZ-a (1999.); plaketa HLZ-a (dodijeljena na stotoj obljetnici Zbora); plaketa Liječničkog vjesnika; zlatni grb grada Bjelovara (1998.); spomenica Domovinskog rata (1995.); red Danice hrvatske s likom Katarine Zrinske te priznanje Hrvatske lige protiv raka s medaljom lige (2006.).

Bio je član HLZ-a, Hrvatskoga radiološkog društva, Hrvatskog saveza društava za primjenu ultrazvuka u medicini i biologiji, Svjetskog i Europskog društva radiologa i Europskog društva za ultrazvuk. Također je bio tajnik HLZ-a (Podružnica Bjelovar, 1971.–1977.), predsjednik Podružnice (1980.), član Glavnog odbora HLZ-a (1974.–1977.), član Upravnog odbora Hrvatskog društva radiologa (1989.–1995.), član Savjeta časopisa Libri Oncologici, predsjednik Lige protiv raka Županije bjelovarsko-bilogorske i član Upravnog odbora Matice hrvatske, ogranak Bjelovar.

Otkucalo je vrijeme jednomu časnom životu. Činilo nam se svima, a najviše njegovim najbližnjima da naš Luka neće tako brzo na put bez kraja. Činilo se da će u svojoj teškoj borbi izaći kao pobjednik, da će pobijediti smrt.

Luka je primjer ljudskog poštenja, uljudbe, blagosti, dobronamjernosti, dobrote uopće. Uvijek je bio spreman pomoći, cijeniti tuđe razloge i promišljanja. Znao je shvatiti i prihvatiti drugoga, pomoći mu savjetima, iskazati mu svoju pomoć i privrženost. Svojim pristupom svakom čovjeku iskazivao je dobrotu i vedrinu te uvijek nastojao podariti pogled boljem i ljepšemu životu. U to je čvrsto vjerovao, makar to nije doživio.

Nisi se znao zaustaviti. Za posao si živio: rad u bolnici, vikendi u Podgariću, Liga protiv raka, ogranak Matice hrvatske Bjelovar. Živio si i potpuno se predavao društvenim djelatnostima grada i naše Županije. Opraštajući se fizički s Tobom, duboko smo svjesni svoje prolaznosti na ovome mjestu. Smrt otvara što život zatvara. A nama koji ostajemo, u našim mislima, sjećanjima i srcima, ostat će Luka Ježek utisnut kao netko s kim smo rado živjeli i radovali se svakom susretu s njim.

Hvala Ti, dragi prijatelju! Svi ćemo Te nositi u svojim srcima i mislima do kraja života.

*Dr. Vlado Bartoš, specijalist radiolog*
*Željko Supančić, prof.*

# Prof. dr. sc. LJUBOMIR KRALJEVIĆ
**(24. 9. 1915. – 5. 2. 2008.)**



U desetom desetljeću svoga plodnog života napustio nas je nestor naše kirurgije prof. emeritus Ljubomir (Miro) Kraljević. Taj »fetivi« Splićanin slučajno je rođen na obalama Panonskog mora, u Pakracu, gdje mu je otac dr. Aleard König-Kraljević bio kirurg. Osnovnu školu i Klasičnu gimnaziju pohađao je u Splitu, a studij medicine završio je 1940. u Zagrebu u generaciji kasnije poznatih hrvatskih liječnika kao što su bili Sergije Dogan, Petar Erak, Nevenka Ljuština, Franjo Jelašić, Karlo Pansini, Stjepan Steiner, Čedomil Vugrinčić i njegov doživotni prijatelj Ivan (Vanja) Tomaseo. S potonjim od 1941. do 1943. specijalizira kirurgiju na kirurškom odjelu splitske bolnice kojemu je šef tada bio dr. Ante Starčević. Padom Italije priključuje se NOV-u na raznim dužnostima u partizanskom sanitetu. Nakon završetka rata u Ljubljani obavlja dužnost pomoćnika načelnika saniteta IV. armije za medicinsku evakuaciju. God. 1947. u Vojnoj bolnici u Ljubljani nastavlja prekinutu specijalizaciju te 1952. polaže specijalistički ispit u Vojnomedicinskoj akademiji u Beogradu. Ondje ostaje raditi na torakalnom odjelu te kao načelnik Odsjeka za eksperimentalnu kirurgiju. Godine 1958. postavljen je za glavnog kirurga Ratne mornarice i načelnika Kirurškog odjela Vojno-mornaričke bolnice u Splitu, gdje proširuje taj odjel odsjecima opće kirurgije, traumatologije, ortopedije, torakalne kirurgije, plastične i rekonstruktivne kirurgije, urologije i anesteziologije uz intenzivno kirurško liječenje i specijalnu jedinicu za opekline. Razvija usku suradnju i koordinaciju s dječjom kirurgijom, čeljusnom kirurgijom, neurokirurgijom i neurotraumatologijom civilne bolnice u Splitu te s drugim kirurškim ustanovama na području tadašnje Jugoslavije. U činu pukovnika umirovljen je krajem 1980. godine, no ostaje aktivan i dalje kao znanstveni savjetnik Kliničkog centra za onkologiju i radioterapiju u Splitu.

God. 1960. postao je docent na Vojnomedicinskoj akademiji, na kojoj je 1966. izabran za izvanrednog, a 1976. za redovitog profesora kirurgije. Iste je godine izabran za naslovnoga redovitog profesora zagrebačkoga Medicinskog fakulteta. Još 1962. postao je honorarni profesor Više stomatološke škole u Splitu. Također je bio nastavnik na više poslijediplomskih studija Medicinskog studija u Splitu. Postigavši 1974. doktorat znanosti, deset godina kasnije potvrđen je u zvanje znanstvenog savjetnika. God. 2001. Sveučilište u Splitu dodijelilo mu je počasno zvanje i titulu »professor emeritus«.

Usavršavao se u SAD-u i Velikoj Britaniji. Napose se bavio eksperimentalnom kirurgijom (primjena hipotermije i hiperoksije, transplantacija krvnih žila, iskustva s izvantjelesnim krvotokom, kirurgija srca i krvnih žila, transplantacija pluća, implantacija aloplastičnih kirurških mrežica, kirurška revaskularizacija miokarda, djelovanje fitoncida iz dalmatinskih biljaka na inficirane rane), koja su iskustva pomogla u primjeni novih kirurških metoda u kliničkoj medicini. Bavio se problematikom traumatizma i politraumatizma, organizacijom kirurške reanimacijske djelatnosti u mirnodopskim i izvanrednim prilikama, balistikom strijelnih rana. Vodio je neprestanu borbu za socijalna i ekonomska prava kirurga, veliku je pozornost posvećivao zanemarenoj medicinskoj etici. Dao je znatan doprinos znanstveno-istraživačkom, stručno-kliničkom i organizacijskom radu kirurgije u nas te pedagoškom radu sa studentima Više stomatološke škole i studentima medicine. Zaslužan je za osnivanje medicinskog studija u Splitu. Jedan je od osnivatelja Društva kirurga i ortopeda Dalmacije. Objavio je više od 280 znanstvenih i stručnih radova te više knjiga.

Bio je dopredsjednik Zbora liječnika Hrvatske, predsjednik podružnice Zbora u Splitu, predsjednik komisije za socijalna i ekonomska pitanja Udruženja kirurga Jugoslavije, predsjednik (1983.–1991.) i potom dopredsjednik Županijske lige protiv raka u Splitu, voditelj Odbora za očuvanja i unaprjeđenje medicinske tradicije akademije medicinskih znanosti Hrvatske. Bio je začasni član Hrvatskoga liječničkog zbora i Akademije medicinskih znanosti Hrvatske, te član Njujorške akademije znanosti.

Dobitnik je Nagrade grada Splita za zdravstvo (1966.), grada Splita za životno djelo (1977.), povelje *Human Rights in Medicine* (1984.), nagrade za životno djelo »Dr. Marija Schlesinger« (1985.), a 1998. Udruženje kirurga Hrvatske dodijelilo mu je nagradu »Zlatni skalpel«.

U mladosti je bio aktivan športaš (bavio se plivanjem, jedrenjem, tenisom, biciklizmom, čak i skijanjem i planinarenjem), a vrhunac svoje športske karijere doživio je god. 1932. kad je osmerac veslačkog kluba »Gusar«, kojemu je bio kormilar, osvojio zlatnu medalju na Europskome veslačkom prvenstvu u Beogradu.

Prof. Kraljevića upoznao sam ne kao kirurga već kao povjesničara medicine, koji je napisao ili uredio nekoliko povijesno-medicinskih knjiga kao *Doprinos povijesti vojno-pomorskog saniteta u Splitu* (1972., suautor C. Fisković), *Razvoj medicinskog studija u Dalmaciji* (1984., sa suradnicima), *Stoljeća zdravstva u Splitu* (1987., suautor D. Kečkemet), *Liga za*

*borbu protiv raka u Splitu* (1987. i 1997., sa suradnicima). Organizirao je tri simpozija o zaslužnim splitskim liječnicima (tiskana su prva dva zbornika 1995. i 1999., a za treći se svojski, ali na žalost uzaludno trudio da se objavi). Uredio je zbornike *Povijest zdravstva u Dalmaciji* (1989.) i *Značenje i uloga Trećeg sveslavenskog kongresa u Splitu god. 1930.* (1991.). Zajedno s prof. Mirom Juretićem organizirao je nekoliko povijesno-medicinskih izložaba. Naša razmjena ideja i naši kontakti bili su plodonosni i nadasve srdačni, iako nas je dijelila generacijska razlika.

Nedavnim odlaskom prim. Stjepana Sirovice, prim. Gustava Piaseka i sada prof. Mire Kraljevića, naša mala povijesno-medicinska kolonija gubi svoju »kremu« i trebat će dosta vremena da se od tih gubitaka oporavi, jer su oni – psihijatar, specijalist medicine rada i kirurg – baš zbog činjenice što nisu bili profesionalni medikohistoričari radili na tom području svim srcem i dušom ostavivši neizbrisiv trag u hrvatskoj povijesti medicine.

*Vladimir Dugački*

## Prof. dr. sc. VIŠNJA FABEČIĆ-SABADI
**(20. 10. 1930. – 4. 7. 2007.)**



S nevjericom i zaprepaštenjem saznali smo o odlasku naše kolegice i prijateljice prof. dr. sc. Višnje Fabečić-Sabadi, istaknutog pedijatra, jednog od vodećih dječjih kardiologa u nas.

Prof. dr. sc. Višnja Fabečić-Sabadi rođena je 20. 10. 1930. u Zagrebu gdje je završila srednju školu i medicinski fakultet 1955. godine. Nakon završetka studija radila je 2 god. kao liječnik sekundarac na Internom odjelu Opće bolnice u Vinkovcima. God. 1959. započela je specijalizaciju iz pedijatrije na Pedijatrijskom odjelu bolnice »Dr. Mladen Stojanović« u Zagrebu. God. 1962. položila je specijalistički ispit iz pedijatrije i od tada do umirovljenja krajem 1995. god. radila je na istom odjelu koji je postao Klinika za pedijatriju Kliničke bolnice »Sestre milosrdnice«. Tu započinje njezina blistava karijera pedijatra kardiologa. God. 1969. uvodi invazivnu dijagnostiku (kateterizaciju srca i angiografija), a 1977. nakon 2 godine usavršavanja iz pedijatrijske kardiologije u vodećim inozemnim pedijatrijsko-kardiološkim centrima (London, Berlin, Varšava, Bonn, Hamburg) uvodi kao prva u nas (i u bivšoj Jugoslaviji) ehokardiografiju kao novu neinvazivnu metodu u dječju kardiologiju. God. 1973. dobiva naslov primarijusa; 1980. obranila je doktorat medicinskih znanosti. God. 1987. imenovana je za docenta, a 1991. za redovitog profesora na Katedri za pedijatriju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Iste godine postaje znanstveni savjetnik. Objavila je 198 znanstveno-stručnih radova. Napisala je udžbenik »Pedijatriju« za studente Stomatološkog fakulteta. Održala je mnoga predavanja na domaćim i inozemnim stručno-znanstvenim skupovima.

God. 1988. izabrana je za redovitog člana Medicinske akademije Hrvatske, a od 2000. g. je član Senata HAMZ. God. 1990. organizirala je u okviru Akademije VI. sastanak pedijatrijskih kardiologa, kardiokirurga i kardiopatologa Jugoslavije u Zagrebu. Bila je član mnogobrojnih domaćih stručnih društava, član Njemačkog društva za pedijatrijsku kardiologiju i član Europske asocijacije pedijatara kardiologa. Za svoj rad primila je mnogobrojna priznanja i zahvale. God. 1989. proglašena je počasnim članom HLZ-a.

Prof. dr. sc. Višnja Fabečić-Sabadi bila je moderan pedijatar, ugledan kliničar. Hrabra, odlučna, marljiva, izvrstan organizator, entuzijast, vizionar i realist, s izuzetnim osjećajem odgovornosti. Neumorni promatrač, izvrstan stručnjak i izvrstan predavač. Bila je iskreno humana. Cijeli je svoj život posvetila djeci. Imala je toplo, jednostavno i duboko razumijevanje za svako bolesno dijete. Neizrecivu tugu zbog gubitka vlastitog djeteta pretvorila je u nježnost za svakoga malog bolesnika. Znala je izmamiti osmjeh bolesnomu djetetu.

Bila je jedna od ključnih osoba naše dječje kardiologije. U njezinu razvoju ostavila je neizbrisiv trag. Kao učitelj nesebično je poklanjala svoje znanje (praktično i teoretsko) nizu liječnika i medicinskim sestrama. Duboko smo zahvalni profesorici na svemu što je učinila za napredak naše dječje kardiologije. Sačuvat ćemo trajnu i najljepšu uspomenu na plemenitog liječnika i prijatelja.

*Vlado Oberiter*

# Prikaz knjige
# Book review

**RASPRAVE I GRAĐA ZA POVIJEST ZNANOSTI**
**Knjiga 8.**

***Klio u medicinskoj praksi***

**Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti,**
**Zagreb, 2007.**
**Tvrdi uvez, 186 stranica, 49 ilustracija.**
**ISBN 978-953-154-791-8**
**CIP 651004**




*Kako smo se susretali s muzom?*

U izdanju Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti (Razred za medicinske znanosti) izašla je u prosincu 2007. godine 8. knjiga periodičke publikacije *Rasprave i građa za povijest znanosti*. Ovo izdanje pod nazivom *Klio u medicinskoj praksi* posvećeno je pokojnomu dopisnom članu Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti glasovitomu povjesničaru medicine Mirku Draženu Grmeku, idejnomu tvorcu i prvom uredniku navedene publikacije. Tema i naslov su znakoviti i zato što je *Klio u medicinskoj praksi* objavljena u godini u kojoj se slavi 80. obljetnica prvog predavanja iz povijesti medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, a koje je održao naš prvi profesor tog predmeta Lujo Thaller. Urednici izdanja akademik Marko Pećina i prof. dr. sc. Stella Fatović-Ferenčić osmislili su ovu publikaciju kao niz cjelina koje su sastavili naši renomirani liječnici praktičari različitih struka sa zajedničkom idejom vodiljom da u njima prikažu vezu praktičnoga medicinskog rada i povijesti medicine, dakle kako urednici navode u predgovoru *ulogu povijesti kao »alata« u svojoj medicinskoj praksi*. Autori pojedinih cjelina: Stella Fatović-Ferenčić (*Klio u medicinskoj praksi kao potvrda tezi Mirka Dražena Grmeka o povijesti kao alatu*), Theodor Dürrigl (*Tijek nazora o optoku reumatogenih čimbenika tijelom*), Branko Richter (*Faraonov san i eradikacija malarije u Tunisu*), Miroslav Hromadko (*Kako je renesansni astronom inspirirao moju doktorsku radnju*), Mladen Smoljanović (*Povijest kao alat u rješavanju epidemioloških problema: od usmene predaje do genetike*), Marica Miletić-Medved (*Klio i eksperiment u epidemiologiji: suzbijanje epidemije hemoragijske vrućice s bubrežnim sindromom pomoću pasa terijera*), Igor Rudan (*Odabir populacije pogodne za istraživanje genetske podloge ljudskih bolesti: »Projekt 1001 dalmatinac«*), Ivica Vučak (*Tuberkuloza u 21. stoljeću – Zvijer koju nije moguće pripitomiti ali ju se može držati pod nadzorom*), Živko Gnjidić (*Uloga Klio u operacijskom liječenju tumora hipofize transsfenoidalnim pristupom*), Goran Ivanišević *(Dr. Ana Jakša (1896.–1988.) – poticaj za obnovu talasoterapije u Velom Lošinju*), Mirko Jamnicki Dojmi (*Klio u funkciji capitatio benevolentiae*), Ante Škrobonja (*Povijest medicine kao alat za praktičare u nebranom grožđu*), Željko Poljak (*Povijest medicine kao alat za bibliografske i uređivačke projekte*), Vjekoslav Bakašun (*Rapske reminiscencije*) i Anica Jušić (*O smrti i umiranju*) u svojim su tekstovima iznijeli svoje silno zanimljive susrete s *Kliom* koji potiču svakog liječnika kako bi u svome radu prepoznao trenutak kada mu u posjet dolazi drevna muza. U uvodnom poglavlju Stella Fatović-Ferenčić, naša često citirana povjesničarka medicine i znanosti, posebice ističe kako medicina često zahtijeva i znatno više od njezine temeljne orijentacije i uskog svrstavanja u okvir prirodnih znanosti.

Radovi prikupljeni u ovoj publikaciji, nastali na temelju bogatog iskustva autora, daju dragocjenu zbirku dokumentarne građe samih autora, njihova promišljanja i svjedočanstva te autobiografske podatke koji do sada nisu bili objavljeni, a koji će zasigurno poslužiti kao poticaj za daljnja razmišljanja o ulozi povijesti medicine, odnosu povijesti i prakse, te nanovo potvrđuju poznatu Grmekovu tezu o povijesti medicine kao važnoj odgojnoj i operativnoj medicinskoj disciplini. Ova publikacija želi današnje praktičare potaknuti na pozornost, kako se navodi u uvodnom poglavlju, *na genezu onog presudnog bljeska kojim se rađa ideja, u kojem se vuče pravi potez i rješava zamršen slučaj.*

Jedan od naših najplodnijih povjesničara medicine te dugogodišnji prijatelj i suradnik Mirka Dražena Grmaka, čovjek kojemu je *Klio* neprestance iznad pera, prim. dr. Vladimir Dugački, za ovu je publikaciju načinio Grmekov životopis, biobibliografiju, popis razgovora s Grmekom u hrvatskom tisku te priloga hrvatskih autora o tom znamenitom povjesničaru medicine.

Ovo potpuno originalno koncipirano djelo svakako valja preporučiti liječnicima praktičarima i studentima medicine, ali i povjesničarima, posebice povjesničarima znanosti, koji će u njemu naći mnoštvo zanimljivih podataka i poticaja.

*dr. sc. Željko Dugac*
Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti
Zavod za povijest i filozofiju znanosti
Odsjek za povijest medicinskih znanosti
Zagreb

HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR
Klinika za psihološku medicinu
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
Institut za psihosomatsku medicinu Zagreb

*organiziraju*

## PRVI HRVATSKI PSIHOTERAPIJSKI KONGRES
### Izazovi psihoterapije u stoljeću uma

***Zadar, Falkensteiner, Club Borik***
***22.—25. svibnja 2008.***

**Okvirne teme:** Biološke osnove psihoterapije • edukacija u psihoterapiji • istraživanje u psihoterapiji • psihosomatika i liaison psihoterapija • psihoterapijski pristup djeci i adolescentima • dugotrajna psihoterapija • psihoterapija i farmakoterapija • psihoterapija kod različitih psihičkih poremećaja • psihoterapija žalovanja i kriznih stanja • uloga psihoterapije u obiteljskoj medicini • etički i pravni aspekti psihoterapije • psihoterapija i umjetnost • psihoterapija i mediji • zavist u psihoterapiji.

***Rok za prijavu sažetaka: 1. ožujka 2008.***

**Tehnički organizator:** Danijela Ćurčić, Penta d.o.o., A. Hebranga 20/I, 10 000 Zagreb
tel. 01/4553 290, fax. 01/4553 284, mob. 091 4553 290,
e-mail: danijela@penta-zagreb.hr, web: www.penta-zagreb.hr

**Kontakt:** Prof. Barbara Kalenić, Klinika za psihološku medicinu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb
tel. 01/2388 752, fax. 01/2335 818,
e-mail: bkalenic@kbc-zagreb.hr, web: www.ipsm.hr

Prvi hrvatski simpozij s međunarodnim sudjelovanjem

## POTPORNO LIJEČENJE ONKOLOŠKIH BOLESNIKA

***Hotel NEPTUN-ISTRA, Brijuni***
***9.—12. listopada 2008.***

U organizaciji Sekcija za potpornu skrb, hematološku onkologiju, radioterapijsku onkologiju i internističku onkologiju Hrvatskog onkološkog društva HLZ i Onkološko-hematološke sekcije Hrvatske udruge medicinskih sestara od 9.–12. listopada 2008. u hotelu NEPTUN-ISTRA na Brijunima, održat će se *1. hrvatski simpozij s međunarodnim sudjelovanjem* na temu POTPORNO LIJEČENJE ONKOLOŠKIH BOLESNIKA.

*Stručni program Simpozija obuhvatit će sljedeće teme:*
Emeza uzrokovana citostaticima i zračenjem; Anemija u onkoloških bolesnika; Infekcije u onkoloških bolesnika; Kaheksija – anoreksija u onkoloških bolesnika; Bol u onkoloških bolesnika; Slobodne teme.

Pozivamo liječnike i medicinske sestre da prijave postere na navedene teme i ukratko usmeno prikažu rezultate postignute u kliničkom i istraživačkom radu.

*Rok za primitak sažetaka:* 15. lipnja 2008.

*Kotizacija po osobi:* do 31. 03. 2008. – 1.500 kn ili 200 €; 01. 04. 2008.–01. 09. 2008. – 1.850 kn ili 250 €; od 01. 09. 2008. – 2.220 kn ili 300 €.

*Predsjednik Organizacijskog odbora:* Prof. dr. sc. Mirko Šamija,
Klinika za tumore, Ilica 197, 10 000 Zagreb
E-mail: mirko.samija@kzt.hr

*Obavijesti i prijave:* Penta d.o.o., Ana Jurašić/Frano Falkoni,
A. Hebranga 20, 10 000 Zagreb, Hrvatska,
tel. 01/4553-290, fax 01/4553-284,
e-mail: a.jurasic@penta-zagreb.hr, penta@penta-zagreb.hr,
www.penta-zagreb.hr

HRVATSKA PROLJETNA PEDIJATRIJSKA ŠKOLA



*organizira*

## 24. seminar za liječnike i medicinske sestre

***Split, 14.—18. travnja 2008.***

Na programu ovogodišnjeg seminara su sljedeće teme:

1. RAST I RAZVOJ
2. POREMEĆAJI HRANJENJA
3. NEFROLOGIJA

*Organizatori:* Hrvatski liječnički zbor, Hrvatsko pedijatrijsko društvo, Hrvatsko društvo za školsku i sveučilišnu medicinu, Hrvatska udruga medicinskih sestara – Pedijatrijsko društvo, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Klinički bolnički centar Split

*Informacije:* Prof. 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

*Kotizacija:* 700 kuna

## KVANTITATIVNA KLINIČKA REUMATOLOGIJA

(poslijediplomski tečaj 1. kategorije)

***Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu***
***Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju, KBC Zagreb***
***Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju Klinike za unutarnje bolesti, KBC Zagreb***

*Teme tečaja:* reumatoidni artritis, seronegativne spondiloartropatije, osteoartritis, sustavni eritemski lupus, vaskulitis

*Mjesto održavanja:* Edukacijski centar Rebro od **15. do 17. svibnja 2008. godine**

*Voditelji tečaja:* prof. dr. sc. Đurđa Babić Naglić i doc. dr. sc. Branimir Anić

*Tajnik tečaja:* Mislav Cerovec

*Informacije:* 01/2388172, 2421597; e-mail: banic@mef.hr

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

*raspisuje*

## NATJEČAJ

***za odličja i priznanja Hrvatskoga liječničkog zbora u 2008. godini***

Na temelju Pravilnika o odličjima i priznanjima Hrvatskoga liječničkog zbora, prihvaćenog 20. rujna 2005. godine, prijedlozi podružnica i stručnih društava Hrvatskoga liječničkog zbora za odličja i priznanja Zbora dostavljaju se Glavnom odboru HLZ-a, Povjerenstvu za odličja i priznanja najkasnije do 31. listopada 2008. godine, s ispunjenim upitnikom za predlaganja odličja. Kasnije pristigli i nepotpuni prijedlozi neće se uzeti u razmatranje.

Odličja i priznanja bit će prihvaćena i objavljena na 117. redovitoj izbornoj skupštini Hrvatskoga liječničkog zbora 26. veljače 2009. godine.

Upitnici za predlaganje odličja mogu se podići u Tajništvu HLZ-a u Zagrebu i na web-stranici HLZ-a: www.hlz.hr.

European Society of Pathology
Academy of Medical Sciences of Croatia
Institute for Clinical Medical Research of Sestre milosrdnice University Hospital Zagreb
Veterinary Faculty Zagreb

## 19th Ljudevit Jurak International Symposium on Comparative Pathology



**SECOND ANNOUNCEMENT AND CALL FOR PAPERS**

***June 6–7, 2008***
***Multimedia center, Sestre milosrdnice University Hospital,***
***Vinogradska cesta 29, Zagreb, Croatia***

*(http://www.kbsm.hr/Jurak/symposium.htm)*

**The main symposium topics are Pediatric Pathology and Advances in Pathomorphology Techniques.**

Hrvatsko društvo za kliničku psihijatriju HLZ-a
Hrvatska udruga za Alzheimerovu bolest
Hrvatsko društvo za neuroznanost

*organiziraju*

## 4. HRVATSKI KONGRES O ALZHEIMEROVOJ BOLESTI

s međunarodnim sudjelovanjem

***Otok Sv. Andrije, Hotel Istra, Rovinj***
***8. — 11. listopada 2008.***

*Kontakt osoba:* Ljubica Grbić; Studio Hrg d.o.o.
tel.: +385 1 6110 449, fax: +385 1 6110 452
e-mail: kongres@studiohrg.hr

HRVATSKO DRUŠTVO ZA HOSPICIJ/PALIJATIVNU SKRB, HLZ-a
HRVATSKO DRUŠTVO ZA PSIHOSOMATIKU, HLZ-a
KLINIKA ZA PSIHOLOŠKU MEDICINU, KBC ZAGREB
HRVATSKA UDRUGA PRIJATELJA HOSPICIJA, ZAGREB

*organiziraju*

## DRUGI KONGRES PALIJATIVNE SKRBI HRVATSKE
**s međunarodnim sudjelovanjem**

***10. i 11. listopada 2008.***
***Hrvatski liječnički dom, Šubićeva 9, Zagreb***

*Pokrovitelj kongresa:* Stjepan Mesić, predsjednik Republike Hrvatske

Povodom Svjetskog dana Hospicij i palijativna skrb uz slogan »Hospicij i palijativna skrb – osnovno ljudsko pravo«

*Glavne teme:* 1. Što je do sada postignuto u RH i susjednim regijama; 2. Najnovije o procjeni i ublažavanju simptoma; 3. Psihijatar i psiholog u palijativnoj medicini; 4. Socijalni radnik, obitelj i nezdravstveni dobrovoljci u palijativnoj medicini; 5. Počnimo reforme sa definicijama namjena postojećih ustanova.

*Rok za prijavu i za slanje sažetaka* u elektronskom obliku: **30. lipnja 2008.**

*Tehnički organizator:* Gordana Špoljar, RHC, Hirčeva 1, 10 000 Zagreb, tel. 01/2344835.

*Kontakt:* Anica Jušić, e-mail: anica.jusic@zg.htnet.hr i
Marijana Braš, e-mail: mbras@kbc-zagreb.hr

# SPOMEN ZAHVALNICA ZA 50 GODINA NEPREKIDNOG ČLANSTVA U HRVATSKOM LIJEČNIČKOM ZBORU

Na temelju pravilnika o odličjima i priznanjima Hrvatskoga liječničkog zbora članak 9. stavak 4. i Odluke 12. sjednice Glavnog odbora od 17. 04. 2007. godine, Spomen zahvalnica za 50 godina neprekidnoga registriranog članstva u HLZ-u, dodjeljuje se slijedećim članovima Zbora:

**Podružnica Čakovec**
**Marina Payerl-Pal, dr. med., predsjednica (potpisnica Spomen zahvalnice)**

1. Zdenka Majerić Varga, dr. med.
2. Prim. Srećko Franin, dr. med.

**Podružnica Nova Gradiška**
**Dragan Smoljanac, dr. med., predsjednik (potpisnik Spomen zahvalnice)**

1. Mr. sc. Kocić Dragoljub, dr. med.

**Podružnica Istarska**
**Edi Terlević, dr. med., predsjednik (potpisnik Spomen zahvalnice)**

1. Doc. dr. sc. Marijan Capar, dr. med.
2. Petar Cukon, dr. med.
3. Ante Dabo, dr. med.
4. Zvonimir Duić, dr. med.
5. Zdenka Kuže Capar, dr. med.
6. Vlasta Brečević Maretić, dr. med.
7. Miljenko Orlić, dr. med.
8. Vlasta Bančić Peričević, dr. med.
9. Ante Prodan, dr. med.
10. Severka Pešek, dr. med.
11. Doc. dr. sc. Ivan Rudelić, dr. med.
12. Marko Topić, dr. med.
13. Dragica Vendler, dr. med.
14. Ksenija Verzoti, dr. med.

**Podružnica Karlovac**
**Vesna Štitić, dr. med., predsjednica (potpisnica Spomen zahvalnice)**

1. Ljerka Borčić, dr. med.
2. Marijana-Ana Juretić, dr. med.
3. Prim. Ivo Mates, dr. med.
4. Prim. Beata Morsan, dr. med.
5. Prim. Nikola Mravunac, dr. med.
6. Prim. Rudolf Muhvić, dr. med.
7. Doc. dr. sc. Dragutin Novosel, dr. med.
8. Prim. Zlatko Šantić, dr. med.
9. Prim. Petar Šarinić, dr. med.
10. Prim. Ana Haramičić Šok, dr. med.
11. Doc. dr. sc. Emil Tuškan, dr. med.

**Podružnica Koprivnica**
**Sanja Švarc-Janjanin, dr. med., predsjednica (potpisnica Spomen zahvalnice)**

1. Prim. Lea Globan Femec, dr. med.
2. Slava Švarc Jambrešić, dr. med.
3. Nada Vondraček Jambreušić, dr. med.
4. Stanislav Rubeša, dr. med.
5. Prim. Krešimir Švarc, dr. med.
6. Prim. Miljenko Vondraček, dr. med.

**Podružnica Ogulin – Marijana Stipetić, dr. med., predsjednica (potpisnica Spomen zahvalnice)**

1. Vitomir Saks, dr. med.

**Podružnica Požega**
**mr. sc. Marijan Cesarik, dr. med., predsjednik (potpisnik Spomen zahvalnice)**

1. Prim. Hell Vilim, dr. med.

**Podružnica Rijeka**
**prof. dr. sc. Tomislav Rukavina, dr. med., predsjednik (potpisnik Spomen zahvalnice)**

1. Đurđica Kundić Badurina, dr. med.
2. Doc. dr. sc. Vjekoslav Bakašun, dr. med.
3. Prof. dr. sc. Božo Bosnar, dr. med.
4. Zvonimir Brozović, dr. med.
5. Prim. dr. sc. Suzana Bujanić Cuculić, dr. med.
6. Franjo Gjuran, dr. med.
7. Prof. dr. sc. Juraj Hraste, dr. med.
8. Živčić Janko, dr. med.
9. Prim. Stanko Jurdana, dr. med.
10. Biserka Kirinčić, dr. med.
11. Prof. dr. sc. Nikola Korin, dr. med.
12. Doc. dr. sc. Neda Krpan, dr. med.
13. Emilija Kvandranti, dr. med.
14. Prof. dr. sc. Mira Premužić Lampić, dr. med.
15. Prof. dr. sc. Andrija Longhino, dr. med.
16. Prof. dr. sc. Ettore Martinez, dr. med.
17. Prof. dr. sc. Tomislav Matutinović, dr. med.
18. Doc. dr. sc. Lovro Mirošević, dr. med.
19. Prim. Branko Najman, dr. med.
20. Prof. dr. sc. Predrag Pavlović, dr. med.
21. Prim. Josip Pekota, dr. med.
22. Anka Perkučin, dr. med.
23. Prof. dr. sc. Zdravko Periš, dr. med.
24. Doc. dr. sc. Tihomir Rede, dr. med.
25. Prof. dr. sc. Ljubomir Ribarić, dr. med.
26. Prim. Josip Rodi, dr. med.
27. Prof. dr. sc. Antun Škarpa, dr. med.
28. Prof. dr. sc. Alma Polić Tadejević, dr. med.
29. Prim. Tonica Turato, dr. med.
30. Prof. dr. sc. Vladimir Uremović, dr. med.
31. Nikola Zaninović, dr. med.
32. Doc. dr. sc. Milan Zgrablić, dr. med.

**Podružnica Split**
**prof. dr. sc. Jugoslav Bagatin, dr. med., predsjednik (potpisnik Spomen zahvalnice)**

1. Prof. dr. sc. Livio Balarin, dr. med.
2. Lenka Bogdanić, dr. med.
3. Ivo Božić, dr. med.

4. Josip Cindro, dr. med.
5. Mišlena Brož Čović, dr. med.
6. Prim. Zvonimir Dittrich, dr. med.
7. Mirko Dubravčić, dr. med.
8. Slavomir Dvornik, dr. med.
9. Juraj Filipović, dr .med.
10. Marija Frleta, dr. med.
11. Prof. dr. sc. Stracimir Gošović, dr. med.
12. Katja Hrannelli, dr. med.
13. Igor Jelovac, dr. med.
14. Desanka Jurić, dr. med.
15. Sabina Katušić, dr. med.
16. Anton Kovač, dr. med.
17. Prof. dr. sc. Ljubomir Kraljević, dr. med.
18. Terezija Marović, dr. med.
19. Prim. dr. sc. Antun Stipišić, dr. med.
20. Ivo Škarić, dr. med.
21. Jugoslava Šupe, dr. med.
22. Milovan Tomić, dr. med.
23. Ivan Ujević, dr. med.
24. Prim. Veljko Vuković, dr. med.

**Podružnica Šibenik**
**prim. dr. sc. Eugenio Stoini, dr. med., predsjednik**
**(potpisnik Spomen zahvalnice)**

1. Antun Carić, dr. med.
2. Prim. Aleksandar Frankić, dr. med.
3. Prim. Neven Goleš, dr. med.
4. Marija Selimović, dr. med.

**Podružnica Varaždin**
**mr. sc. Mazen Korabi, dr. med.**
**(potpisnik Spomen zahvalnice)**

1. Stjepan Dombaj, dr. med.

**Podružnica Virovitica**
**prim. mr. sc. Željko Takač, dr. med., predsjednik**
**(potpisnik Spomen zahvalnice)**

1. Prim. Josip Zlatko Hajdin, dr. med.
2. Katica Tičak Hajdin, dr. med.

**Podružnica Zadar**
**Ljiljana Klarin, dr. med., predsjednica**
**(potpisnica Spomen zahvalnice)**

1. Doc. dr. sc. Petar Baturić, dr. med.
2. Nada Jurin Bilafer, dr. med.
3. Albin Bolonja, dr. med.
4. Prim. mr. sc. Ante Leonard Franceschi, dr. med.
5. Prof. dr. sc. Josip Franičević, dr. med.
6. Anđelo Gregov, dr. med.
7. Branka Grubišić, dr. med.
8. Prim. dr. sc. Ivo Maljković, dr. med.
9. Mira Penzar, dr. med.
10. Stjepan Penzar, dr. med.
11. Pave Relja, dr. med.
12. Miroslav Savić, dr. med.
13. Boris Skitarelić, dr. med.
14. Josip Valčić, dr. med.
15. Prim. Ante Visković, dr. med.
16. Irena Žunić, dr. med.

**Podružnica Zagreb**
**prof. dr. sc. Vlado Jukić, dr. med.**
**(potpisnik Spomen zahvalnice)**

1. Prim. Joško Baica, dr. med.
2. Prof. dr. sc. Ljubo Barić, dr. med.
3. Vladimir Bujanović, dr. med.
4. Aleksandra Colarić Stakić, dr. med.
5. Prof. dr. sc. Branimir Čvorišćec, dr. med.
6. Prof. dr. sc. Krešimir Čupak, dr. med.
7. Prim. Tomislav Dasović, dr. med.
8. Prof. dr. sc. Ante Dražančić, dr. med.
9. Prof. dr. sc. Vera Dürrigl, dr. med.
10. Prof. dr. sc. Milan Ferković, dr. med.
11. Marija Galinović Weisglass, dr. med.
12. Prof. dr. sc. Andrija Georgijević, dr. med.
13. Aleksandar Griff Trzeciecki, dr. med.
14. Prim. dr. sc. Radovan Grospić, dr. med.
15. Prim. dr. sc. Hrvoje Harambašić, dr. med.
16. Prof. dr. sc. Boris Ivanišević, dr. med.
17. Prof. dr. sc. Anica Jušić, dr. med.
18. Tomislava Kapetanović, dr. med.
19. Prim. dr. sc. Antun Kenda, dr. med.
20. Prof. dr. sc. Stojan Knežević, dr. med.
21. Prof. dr. sc. Franjo Kosoković, dr. med.
22. Prof. dr. sc. Zvonimir Krajina, dr. med.
23. Dragutin Kremzir, dr. med.
24. Stanka List Kurpez, dr. med.
25. Prof. dr. sc. Duško Mardešić, dr. med.
26. Fatima Mašović, dr. med.
27. Prim. Tomislav Mikloušić, dr. med.
28. Prof. dr. sc. Ivo Mlinarić, dr. med.
29. Prof. dr. sc. Vasko Muačević, dr. med.
30. Prof. dr. Jelena Nemanić-Krmpotić, dr. med.
31. Prof. dr. sc. Vlado Oberiter, dr. med.
32. Prof. dr. sc. Rajko Pardon, dr. med.
33. Prof. dr. sc. Andrija Pavić, dr. med.
34. Prof. dr. sc. Nikola Peršić, dr. med.
35. Prof. dr. sc. Željko Poljak, dr. med.
36. Prim. Štefanija Puretić Košak, dr. med.
37. Vladimir Reberski, dr. stom.
38. Prof. dr. sc. Branimir Richter, dr. med.
39. Prof. dr. sc. Zvonimir Singer, dr. med.
40. Šime Spaventi, dr. med.
41. Prof. dr. sc. Slavko Šimunić, dr. med.
42. Prim. Radoslav Škarica, dr. med.
43. Prof. dr. sc. Zdenko Škrabalo, dr. med.
44. Dr. sc. Željko Šrenger, dr. med.
45. Mladen Štulhofer, dr. med.
46. Ivo Tomašić, dr. med.
47. Prof. dr. sc. Mladen Vidović, dr. med.
48. Prof. dr. sc. Ivan Vodopija, dr. med.
49. Prof. dr. sc. Sreto Vukadinović, dr. med.
50. Renee Weisz Maleček, dr. med.
51. Ivan Zadro, dr. med.
52. Prof. dr. sc. Ljiljana Zergollern Čupak, dr. med.
53. Prof. dr. sc. Anton Zimolo, dr. med.
54. Prof. dr. sc. Živojin Žagar, dr. med.

Spomen zahvalnice objavljene su na 116. redovitoj godišnjoj Skupštini HLZ-a 26. veljače 2008. godine i biti će svečano uručene dobitnicima u Podružnicama predloženih članova.