LIJEČNIČKI VJESNIK

Utemeljen 1877. Founded 1877

SAVJET / ADVISORY BOARD

PREDSJEDNIK / PRESIDENT
Mladen Belicza

TAJNIK / SECRETARY
Vladimir Dugački

ČLANOVI / MEMBERS
Ivan Bakran (Zagreb) – Tomislav Dasović (Zagreb) – Hedviga Hricak (New York) – Miroslav Hromadko (Zagreb) – Ante Ivandić (Osijek) – Mirko Jung (Zürich) – Ivica Kostović (Zagreb) – Mladen Križ (Rijeka) – Ante Padjen (Montreal) – Marko Pećina (Zagreb) – Dinko Podrug (New York) – Miljenko Pukanić (Sydney) – Smiljan Puljić (Upper Saddle River, New Jersey) – Petar Reić (Split) – Berislav Tomac (Hagen) – Marko Turina (Zürich) – Ljiljana Zergollern-Čupak (Zagreb) – Živojin Žagar (Zagreb)

UREDNIČKI ODBOR / EDITORIAL BOARD
Branimir Anić (Zagreb) – Darko Antičević (Zagreb) – Igor Aurer (Zagreb) – Želimir Bradamante (Zagreb) – Nada Čikeš (Zagreb) – Vladimir Dugački (Zagreb) – Lidija Erdelez (Zagreb) – Željko Ferenčić (Zagreb) – Rudolf Gregurek (Zagreb) – Smilja Kalenić (Zagreb) – Nikola Mandić (Osijek) – Davor Miličić (Zagreb) – Stojan Polić (Split) – Željko Reiner (Zagreb) – Darko Richter (Zagreb) – Zvonko Rumboldt (Split) – Juraj Sepčić (Rijeka) – Zdenko Sonicki (Zagreb) – Davor Štimac (Rijeka)

GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK / EDITOR-IN CHIEF
Branimir Anić

TAJNIK UREDNIČKOG ODBORA / SECRETARY OF THE EDITORIAL BOARD
Željko Ferenčić

Osnivač i izdavač / Founder and Publisher
HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR

Glavni i odgovorni urednik / Editor-in-Chief
BRANIMIR ANIĆ

Tajnik redakcije / Secretary of the Editorial Office
DRAŽENKA KONTEK

Lektor za hrvatski jezik / Croatian Language Revision
BRANKO ERDELJAC

Lektor za engleski jezik / English Language Revision
MIRJANA MAREČIĆ

Deskriptori / Descriptors
ANAMARIJA LABOŠ

Rješenje naslovne stranice / Front Page Design
BRANKO VUJANOVIĆ

Tehnički urednik / Technical Editor
JOSIP VLAHOVIĆ

Korektor / Proof Reader
DANKA STARČEVIĆ

Slog / Typesetting
»GREDICE« – Zagreb, Horvaćanska 67

Tisak / Printed by
PRINTERA GRUPA – Zagreb

Zagreb 2009.

Naklada 8.600 primjeraka

Rukopis i svi članci šalju se *Uredništvu Liječničkog vjesnika,* Zagreb, Šubićeva ul. 9, tel. i faks (01) 46-93-300 ili 46-93-318. Članarina, pretplata i sve novčane pošiljke šalju se Hrvatskomu liječničkom zboru, Zagreb, Šubićeva ulica 9, odnosno na žiroračun br. 2360000-1101214818 ili devizni račun br. 2360000-1000000013-70300-840-3271676 Zagreb, matični broj 3271676. Članarina Hrvatskoga liječničkog zbora iznosi 200 kuna; za liječnike pripravnike i obiteljska članarina iznosi 100 kuna. Pretplata za Liječnički vjesnik je 270 kuna. Radi redovitog primanja potrebno je odmah svaku promjenu adrese i boravka javiti Uredništvu. Časopis se šalje svim članovima besplatno. Svaki član Hrvatskoga liječničkog zbora ima pravo besplatno objaviti članak u Liječničkom vjesniku; autori koji nisu članovi Zbora moraju platiti naknadu u iznosu od 150 kuna.

Liječnički vjesnik citiraju: MEDLINE/Index Medicus i EMBASE/Excerpta Medica.

UPUTA AUTORIMA

Liječnički vjesnik, glasilo Hrvatskoga liječničkog zbora, objavljuje uvodnike, stručne i znanstvene radove, preglede, prikaze bolesnika, lijekova i metoda, preliminarna znanstvena i stručna priopćenja, osvrte, pisma uredništvu, prikaze knjiga, referate iz literature i druge priloge uz uvjet da već nisu u istom obliku objavljeni u drugim časopisima ili knjigama. LV obavještava o djelatnostima HLZ i stručnih društava te o društvenim teškoćama zdravstvenih djelatnika. Svi radovi šalju se na adresu: Uredništvo Liječničkog vjesnika, Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, 10000 Zagreb. Radno vrijeme uredništva za stranke je utorkom i četvrtkom od 17 do 19 sati, telefon i telefaks (01) 46-55-066 i 46-55-446.

Uputa autorima u skladu je s tekstom – *International Committee of Medical Journal Editors.* Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. N Engl J Med 1997;336:309–15.

1. TEKST ČLANKA

Čitav rad, uključujući sve priloge, treba poslati u triplikatu (uz original, drugi primjerci slika i tablica mogu biti fotokopije). Rad mora biti tipkan dvostrukim proredom, na jednoj strani lista, tako da na jednoj stranici bude najviše 30 redaka, pri računalnom ispisu veličinom slova 11 točaka ili s razmjerno manjim brojem redaka po stranici, ako su veća slova; s obje strane teksta valja ostaviti bijeli rub širok najmanje 2,5 cm. Pregledi, stručni i znanstveni radovi smiju imati do 15 stranica teksta, a prikazi bolesnika, lijekova i metoda, preliminarna priopćenja te osvrti do 8 stranica. Svaki dio članka treba započeti na novoj stranici. Sve stranice trebaju biti numerirane, počevši s naslovnom. Broj stranice treba otipkati u donjem desnom kutu. Sve osobe navedene kao autori rada moraju ispunjavati sljedeće uvjete: a) da su značajno pridonijele planiranju i izradi rada ili analizi i interpretaciji rezultata, i b) da su sudjelovale u pisanju i ispravljanju rada te da se slažu s krajnjom inačicom teksta. Osobe koje su samo sudjelovale u prikupljanju podataka ili su nadređene istraživačima, ali nisu aktivno sudjelovale u izradi rada ne mogu biti autori. Urednik ima pravo tražiti od autora da objasne doprinos svakog od njih. Redoslijed autora određuju dogovorno autori. Radovi moraju imati ovaj sadržaj:

1.1. Naslovnu stranicu s naslovom na hrvatskom i engleskom jeziku te imenima, prezimenima autora. Ispod toga treba navesti ustanove u kojima autori rade i naziv ustanova u kojima je rad napravljen te ponoviti ime i prezime svakog autora s akademskim stupnjem uz naziv ustanove u kojoj radi (kao što je objavljeno u LV). Zatim slijedi adresa autora kojem se Uredнički odbor može obraćati i adresa autora od kojeg će se moći tražiti separati, a koja se kasnije objavljuje u članku. Potom treba navesti poduzeća, organizacije i ustanove koji su na bilo koji način pomogli (novčano, lijekovima, kemikalijama ili opremom) izradu rada. Na dnu stranice trebaju autori predložiti skraćeni naslov članka do 40 slova koji će se kao tekući naslov tiskati na stranicama na kojima će rad biti objavljen.

1.2. Sažetak se prilaže na posebnom papiru, a ne smije biti duži od 150 riječi. Mora sadržavati sve bitne činjenice iznesene u radu: svrhu rada, metodu, bitne rezultate s brojčanim podacima, osnovne zaključke.

1.3. Sažetak na engleskom jeziku piše se također na posebnom papiru. On sadrži i naslov članka na engleskom jeziku. Neprevedene ili loše prevedene sažetke uredništvo će dati na popravak ili prijevod lektoru engleskog jezika na autorov trošak. Mogu se, dakle, slati i neprevedeni sažeci.

1.4. Ključne riječi. Na listu papira koji sadrži hrvatski odnosno engleski sažetak ispod teksta valja napisati 3–10 ključnih riječi koje su bitne za brzu identifikaciju i klasifikaciju rada. U pravilu treba kao ključne riječi rabiti glavne natuknice (MeSH) iz Index Medicusa.

1.5. Uvod je kratak i jasan prikaz biti problema i svrhe istraživanja. Kratko se spominju radovi koji su u izravnoj vezi s problemom što ga prikazuje članak.

1.6. Metode primijenjene u radu prikazuju se kratko, ali dovoljno da se čitatelju omogući ponavljanje opisanog istraživanja. Metode poznate iz literature opisuju se okvirno, a navodi se izvorni literaturni podatak. Lijekovi se navode generičkim imenom. Uređaje kojima se radilo treba navesti, navodeći u zagradi naziv i adresu proizvođača. Korištene statističke metode treba objasniti dovoljno detaljno da bi čitatelj mogao iz originalnih rezultata izračunati navedene vjerojatnosti.

Za pokuse na ljudima treba navesti jesu li provedeni u skladu s etičkim načelima i Deklaracijom iz Helsinkija iz 1975. godine i njezinim izmjenama iz 1983. godine. Također treba navesti je li i koji etički odbor dao pristanak za provođenje pokusa. U radu se ne smiju navoditi imena, inicijali ili matični brojevi bolesnika. Potrebno je navesti kriterije izbora odnosno isključivanja bolesnika iz pokusne skupine, kao i detalje randomizacije. Treba navesti kako je postignuta jednostruka odnosno dvostruka sljepoća pokusa, komplikacije liječenja i broj bolesnika izgubljenih iz praćenja.

U preglednim člancima treba objasniti kako su podaci pronalaženi, birani i sintetizirani. To treba ukratko navesti i u sažetku.

1.7. Rezultate treba jasno i precizno prikazati. Značajnost rezultata potrebno je statistički obraditi. Treba se služiti SI jedinicama.

1.8. Rasprava i zaključci. Svrha rasprave jest tumačenje rezultata i njihova usporedba s postojećim značajnijim spoznajama na tom području iz čega mogu proizaći jasni zaključci.

2. TABLICE I SLIKE

Rad treba popratiti razumnim brojem slika i tablica; treba priložiti samo reprezentativne ilustracije koje dokumentiraju rad.

Naslovi tablica, opisi slika te tekstualni dio tablica i slika moraju biti dvojezični, na hrvatskom i engleskom jeziku.

2.1. Tablice. Svaka se tablica piše na posebnom listu papira, mora imati svoj redni broj koji je povezuje s tekstom, i naslov. U tablicama valja izbjegavati okomite naslove stupaca. Umjesto njih mogu se upotrijebiti rimske brojke ili velika slova kojima se označava svaki pojedini stupac, a objašnjavaju se legendama na dnu tablice. U tablicama se ne smiju upotrebljavati kratice osim uobičajenih mjernih jedinica. Unutar tablica ne treba rabiti okomite i vodoravne crte.

2.2. Slike. Svaka slika također ima svoj redni broj prema redoslijedu kojim se pojavljuje u tekstu. Opisi slika – legende – tipkaju se na posebnom listu papira, također prema svom rednom broju.

Prilažu se crno-bijele slike na sjajnom papiru. Na poleđini slike treba nalijepiti naljepnicu s brojem slike, imenom prvog autora i oznakom vrha slike. Preporučuje se bitna mjesta na slikama označiti strelicama. Na mikroskopskim fotografijama mora postojati mjerilo. Bolesnici sa slika ne smiju biti prepoznatljivi ili je uz slike potrebno dostaviti pismeni pristanak bolesnika, odnosno roditelja ili skrbnika za malodobnike, za njihovo objavljivanje. Nije dovoljno prekriti oči bolesnika crnom trakom.
Crteži se mogu izraditi tušem na bijelom ili paus papiru ili otisnuti na računalnom štampaču. U prvom slučaju treba priložiti originale. Ako se crteži izrađuju na računalu, moraju biti otisnuti na laserskom ili tintanom pisaču (Ink-Jet) grafičkim tehnikama visoke rezolucije. Slova i znakovi moraju biti jasni, jednake jačine, proporcija koje će smanjivanjem u tisku dopuštati da svaki podatak ostane dovoljno jasan.
Reprodukcije slika i tablica iz drugih izvora potrebno je popratiti pismenom dozvolom njihova izdavača i autora.

3. POPIS LITERATURE

Literatura se navodi rednim brojem, prema redoslijedu citiranja u tekstu. (Prva referenca nosi broj 1.) Ako rad ima šest ili manje autora, treba ih navesti sve, a ako ih je sedam ili više, treba navesti prva tri i dodati: i sur.

Literatura se citira ovako:

Članak u časopisu

Golubić D, Rapić D, Breitenfeld V. Neka klinička, dijagnostička i terapijska zapažanja o humanoj trihinelozi. Liječ Vjesn 1985;107:11–4.

Zajednički autor

The Royal Marsden Hospital Bone-Marrow Transplantation Team. Failure of syngeneic bone-marrow graft without preconditioning in post-hepatitis marrow aplasia. Lancet 1977;2:242–4.

Bez autora

Coffee drinking and cancer of the pancreas (editorial). Br Med J 1981;283:628.

Suplement časopisa

Lundstrom I, Nylander C. An electrostatic approach to membrane bound receptors. Period Biol 1983;85Suppl 2:53–60.

Časopis označen brojem

Seaman WB. The case of the pancreatic pseudocyst. Hosp Pract 1981 Sep;16:24–5.

Knjige i monografije
Autor(i) pojedinci

Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response. 5. izd. New York: Harper and Row; 1974, str. 406.

Urednik

Dausset J, Colombani J, ur. Histocompatibility testing 1972. Copenhagen: Munksgaard; 1973, str. 12–8.

Poglavlje u knjizi

Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. U: Sodeman WA jr, Sodeman WA, ur. Pathogenic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia: WB Saunders; 1974, str. 457–72.

Zbornik radova

DuPont B. Bone marrow transplantation in severe combined immunodeficiency with an unrelated MLC compatible donor. U. White HJ, Smith R, ur. Proceedings of the third annual meeting of the International Society for Experimental Haematology. Houston: International Society for Experimental Haematology; 1974, str. 44–6.

Monografija u seriji

Hunninghake GW, Gadek JE, Szapiel SV, i sur. The human alveolar macrophage. U: Harris CC ur. Cultured human cells and tissues in biomedical research. New York: Academic Press; 1980, str. 54–6. (Stoner GD, ur. Methods and respectives in cell biology; vol 1).

Publikacije agencija, društava, itd.

Ranofsky AL. Surgical operations in short-stay hospitals: United States – 1975. Hyattsville, Maryland: National Centre for Health Statistics; 1978. DHEW publication no. (PHS) 78–1785. (Vital and health statistics; series 13; no 34).

Disertacija ili magisterij

Cairns RB. Infrared spectroscopic studies of solid oxygen (disertacija). Berkeley, California: University of California; 1965, str. 156.

Drugi članci
Novinski članak

Martinović S. Dnevno boluje sto tisuća zaposlenih. Vjesnik 1985 Feb 19; 5 (col. 1).

Članci iz magazina (periodičnih časopisa)

Wallis C. Chlamydia: the silent epidemic. Time 1985 Feb 4; 33.

Časopise treba prikazivati kraticom koju upotrebljava Index Medicus.

4. POPRATNO PISMO

Popratno pismo trebaju potpisati svi autori. U njemu treba navesti (a) je li, gdje i koji dio članka već objavljen ili javno prikazan; (b) financijske i druge interese autora koji bi mogli dovesti do sukoba interesa; (c) izjavu da su svi autori članak pročitali i s njim se složili, da svi ispunjavaju uvjete da budu autori i da svaki od njih vjeruje da je članak rezultat poštenog rada; te (d) navesti ime, adresu i telefonski broj autora koji će preuzeti na sebe da s ostalim autorima dogovori potrebne izmjene i ispravi probne otiske. U pismu treba navesti i mišljenje autora o kojoj se vrsti članka radi.
Prispjele radove Uredнички odbor šalje dvojici recenzenata anonimno. Ako recenzent predlaže izmjene ili dopune, kopija recenzije, bez imena recenzenta, dostavlja se autoru radi njegove konačne odluke i ispravka teksta.
Uredništvo ne mora radove objavljivati onim redom kojim pristižu. Izneseni stavovi predstavljaju mišljenje autora.
Rukopisi se ne vraćaju, a svi tiskani prilozi vlasništvo su Hrvatskoga liječničkog zbora.
Sadržaj Liječničkog vjesnika može se reproducirati uz navod »preuzeto iz Liječničkog vjesnika«.

Poštovani kolegice i kolege!

Bližimo se kraju 135. godine postojanja i rada Hrvatskoga liječničkog zbora, kraju 2009. godine. Veseli me što se njeguje lijep običaj da se u ozračju blagdana zajedno s vama osvrnemo na proteklu 2009. godinu i da prigodnim svečanostima obilježimo početak nove 2010. godine.

Predbožićno dobro raspoloženje, mir i radost obiteljskog okupljanja upućuju da breme svakodnevice nije nadvladalo naš optimizam, da sutrašnjicu dočekujemo vedri i snažni kao izazov kojemu smo potpuno dorasli. Ova predblagdanska živost nije samo znak naše izuzetne tradicije, nego je i pokazatelj vitalnosti udruge i odluke da se veseljem okruni uspješan kraj stare godine i pozdravi dolazak nove.

Početkom godine novi predsjednik i dopredsjednik zajedno s novim timom suradnika preuzeli su usklađivanje aktivnosti tijekom sljedećega četverogodišnjeg mandata i obvezu da se produži uspješan i odgovoran rad Hrvatskoga liječničkog zbora uz vodstvo prethodnih predsjednika, boreći se za dostojanstvo, sreću i zadovoljstvo svojih članova.

Glavnina naših zajedničkih aktivnosti tijekom protekle godine bila je usmjerena na poboljšanje kvalitete života i rada svih hrvatskih liječnika, a posebno članova Hrvatskog liječničkog zbora.

Ovo je godina u kojoj smo se oprostili od dvojice predsjednika Hrvatskoga liječničkog zbora: prof. dr. Nikole Peršića i prof. dr. Stojana Kneževića i drugih dragih osoba, ali i istodobno učlanili mnogo više mlađih kolega.

Ponuđene aktivnosti Hrvatskoga liječničkog zbora tijekom 2009. godine rezultirale su izuzetno malim odazivom članova. Ponovili smo obavijesti o mogućnosti priključenja radnim skupinama sa željom da rad u Hrvatskome liječničkom zboru omogućimo što većem broju kolega.

Realna snaga Hrvatskoga liječničkog zbora određena je zbrojem pojedinačnih snaga pojedinih društava i podružnica. Utvrđeno je da je nužno ponovno probuditi interes za druženje tijekom stručnih savjeta, ali i jačati povjerenstva Hrvatskoga liječničkog zbora.

No, još su jedan Božić i Nova godina ispred nas. Ponovno vas pozivamo da se priključite zajedničkom rješavanju radnih, moralnih i etičkih problema liječničkog staleža.

Na kraju ovoga prigodnog obraćanja svim liječnicama i liječnicima kao i svim prijateljima želim u povodu Božića i nove 2010. godine dobro zdravlje, puno veselja i sreće, druženja u salonu Hrvatskoga liječničkog zbora, rasprave na sastancima, kao i dovoljno prilika da zajedno potičemo dobre razvojne programe i plemenite ideje u Hrvatskome liječničkom zboru.

Čestit vam Božić i sretna nova 2010. godina!

Predsjednik HLZ-a
prof. dr. sc. Željko Metelko

Izvorni rad
Original article

REGIONALNA RASPODJELA LIJEČNIKA U HRVATSKOJ

REGIONAL DISTRIBUTION OF PHYSICIANS IN CROATIA

VELIBOR DRAKULIĆ, MARIO BAGAT, ANTE-ZVONIMIR GOLEM*

Deskriptori: Liječnici – distribucija, statistika i brojčani podaci; Zdravstvene službe, dostupnost; Emigracija i imigracija; Planiranje u zdravstvu; Hrvatska

Sažetak. Cilj studije bio je prikazati regionalnu raspodjelu liječnika u Hrvatskoj. Broj liječnika članova Hrvatske liječničke komore i broj liječnika u sustavu obveznoga zdravstvenog osiguranja uspoređeni su među županijama. U 2006. godini u Hrvatskoj je bilo 276 liječnika na 100.000 stanovnika, odnosno 215 liječnika na 100.000 stanovnika u sustavu obveznoga zdravstvenog osiguranja. Najmanji broj liječnika na 100.000 stanovnika u sustavu obveznoga zdravstvenog osiguranja, manje od 150, radio je u Koprivničko-križevačkoj, Ličko-senjskoj i Vukovarsko-srijemskoj županiji, dok je najveći broj liječnika, više od 250 na 100.000 stanovnika, radio u Gradu Zagrebu i Zagrebačkoj županiji te Primorsko-goranskoj županiji. Usporedbom broja liječnika na 100.000 stanovnika među županijama utvrđena je statistički značajna razlika (χ^2=148,7, DF=19, P<0,001, χ^2-test). Broj liječnika opće/obiteljske medicine na 100.000 stanovnika u Hrvatskoj iznosio je 54,2 s rasponom među županijama od 47,1 u Požeško-slavonskoj županiji do 61,8 u Primorsko-goranskoj županiji. Broj liječnika u četiri osnovne specijalnosti u bolnicama, iskazan na 100.000 stanovnika, iznosio je za internu medicinu 19,1, opću kirurgiju 11,0, ginekologiju i porodništvo 6,7, te pedijatriju 7,8. Usporedbom broja liječnika specijalista u četiri promatrane specijalnosti iskazanog na 100.000 stanovnika među županijama, utvrđena je statistički značajna razlika (χ^2=76,0, DF=19, P<0,001, χ^2-test). Osim nedostatnog broja liječnika u Hrvatskoj, utvrđena je i neujednačena raspodjela liječnika među županijama.

Descriptors: Physicians – supply and distribution, statistics and numerical data; Health services accessibility; Emigration and immigration; Health planning; Croatia

Summary. The aim of this study was to show regional distribution of physicians in Croatia. Number of physicians members of the Croatian medical chamber and number of physicians in the system of mandatory health insurance were compared between the counties. In 2006 in Croatia there were 276 physicians per 100,000 inhabitants, i.e., 215 physicians per 100,000 inhabitants in the system of mandatory health insurance. The fewer number of physicians per 100,000 inhabitants in the system of mandatory health insurance, less then 150, were in Koprivnica-Krizevci County, Lika-Senj County and Vukovar-Srijem County, while the greatest number of physicians, more than 250 per 100,000 inhabitants, were in the City of Zagreb and Zagreb County, and Primorje-Gorski kotar County. There were significant differences in the number of physicians per 100,000 inhabitants between the counties (χ^2=148.7, DF=19, P<0.001, χ^2-test). Number of general practitioners (GPs) per 100,000 inhabitants in Croatia were 54.2, with range from 47.1 in Požega-Slavonia County to 61.8 in Primorje-Gorski kotar County. Number of physician specialties in four basic specialties per 100,000 inhabitants in Croatian hospitals were for internal medicine 19.1, general surgery 11.0, gynecology and obstetrics 6.7 and pediatrics 7.8. There were significant differences in the number of physicians in four specialties (internal medicine, general surgery, gynecology and obstetrics and pediatrics) per 100,000 inhabitants between the counties (χ^2=76.0, DF=19, P<0.001, χ^2-test). Apart from the insufficient number of physicians in Croatia, an inadequate allocation of physicians in certain counties is also evident.

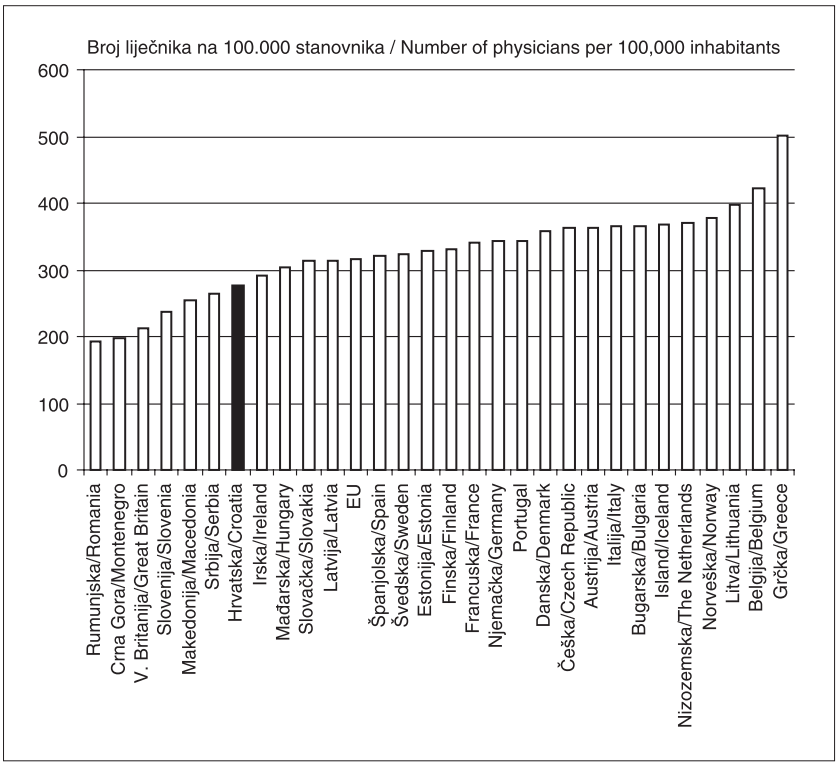
Liječ Vjesn 2009;131:301–305

U Hrvatskoj se liječnici obrazuju na četiri medicinska fakulteta, u Osijeku, Rijeci, Splitu i Zagrebu. Nakon završenog fakulteta odrađuju pripravnički staž te polažu stručni ispit. Nakon uspješno položena stručnog ispita od Hrvatske liječničke komore dobivaju Odobrenje za samostalan rad te postaju aktivni sudionici tržišta rada.[1–4] Početkom 2007. godine Hrvatska liječnička komora imala je ukupno 16.354 člana. Od ukupnog broja liječnika, članova Hrvatske liječničke komore, 9.534 radila su u sustavu obveznoga zdravstvenog osiguranja, odnosno svoje su usluge pružali temeljem ugovora s Hrvatskim zavodom za zdravstveno osiguranje. Nadalje, 156 liječnika radilo je u Hrvatskom zavodu za zdravstveno osiguranje te 154 u Ministarstvu obrane. U procesu zdravstvene zaštite sudjelovala su 2.692 liječnika koja nemaju ugovor s Hrvatskim zavodom za zdravstveno osiguranje. Preostalih 3.818 liječnika nije izravno sudjelovalo u pružanju zdravstvene zaštite, već su bili zaposleni izvan sustava zdravstva, odnosno umirovljeni.[5–7] Prema broju liječnika na 100.000 stanovnika Hrvatska je ispod prosjeka zemalja Europske unije. U procesu pružanja zdravstvene zaštite u Hrvatskoj 2006. godine sudjelovalo je 276 liječnika na 100.000 stanovnika, odnosno 215 liječnika na 100.000 stanovnika u sustavu obveznoga zdravstvenog osi-

* **Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske, Zagreb** (Velibor Drakulić, dr. med.; Ante-Zvonimir Golem, dr. med.), **Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje, Zagreb** (mr. sc. Mario Bagat, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. V. Drakulić, Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske, Ksaver 200a, 10000 Zagreb, Hrvatska, e-mail: velibor.drakulic@mzss.hr

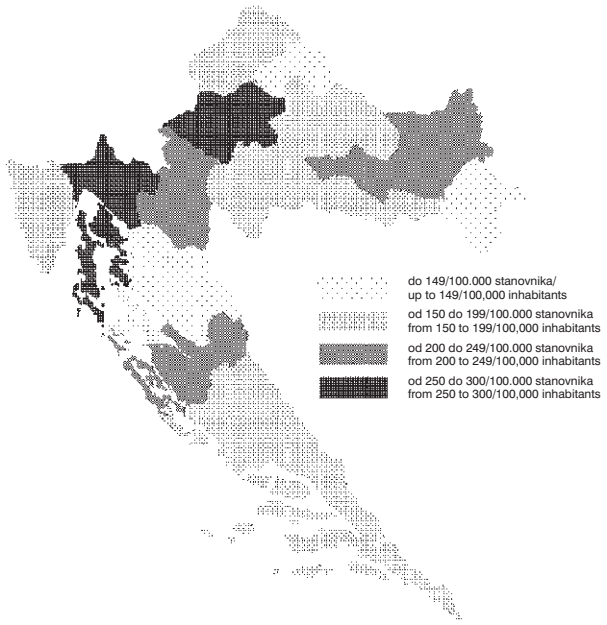
Primljeno 20. studenoga 2008., prihvaćeno 16. rujna 2009.



Grafikon 1. *Broj liječnika na 100.000 stanovnika u pojedinim europskim zemljama u 2006.*
Graph 1. *Number of physicians per 100,000 inhabitans in EU countries in 2006*

guranja. Prosječan broj liječnika na 100.000 stanovnika u europskim zemljama prikazan je na grafikonu.[8,9] Osim ukupnog broja liječnika, regionalna raspodjela istih jednako je važan preduvjet za ostvarivanje ravnomjerne dostupnosti zdravstvene zaštite na prostoru cijele zemlje. Dostupnost zdravstvene zaštite ostvaruje se takvim rasporedom zdravstvenih ustanova i zdravstvenih radnika na području zemlje koji omogućava stanovništvu podjednake uvjete zdravstvene zaštite.[2] Ovisno o ponudi i potražnji na tržištu rada te o prednostima koje im pruža pojedina sredina, liječnici se odlučuju za mjesto zaposlenja.[10–13] Mnoge zemlje susreću se s problemom neujednačene raspodjele liječnika. Broj liječnika opće medicine na 100.000 stanovnika u ruralnim područjima SAD-a kretao se od 1/3 do 2/3 od broja liječnika u urbanim područjima.[14,15] U ruralnim područjima SAD-a živi 20% stanovništva, a svega 9% liječnika radi u tim područjima, što upućuje na neujednačenu raspodjelu posebno između urbanih i ruralnih područja.[15] Broj liječnika na 100.000 stanovnika u urbanim područjima Čilea tri puta je veći u usporedbi s ruralnim područjem. Prosječan broj liječnika opće medicine na 100.000 stanovnika u Čileu iznosio je svega 23.[16,17] Nedovoljan broj liječnika prisutan je u ruralnim područjima Australije, a broj liječnika opće medicine na 100.000 stanovnika kretao se od 181 u urbanim do svega 53 u ruralnim područjima.[12] Regionalna raspodjela liječnika u Grčkoj i Albaniji također pokazuje značajne razlike. Prosječan broj liječnika opće medicine na 100.000 stanovnika jedne ruralne regije Grčke iznosio je 82, dok je za ruralnu regiju Albanije iznosio 42.[13] Neujednačena raspodjela liječnika prisutna je i u Francuskoj, a migracija liječnika značajno pridonosi spomenutoj neujednačenosti.[18]

Hrvatska je podijeljena na 21 županiju među kojima je i Grad Zagreb koji ima status županije. Županija je jedinica regionalne samouprave, a ustrojava se radi obavljanja poslova od regionalnog interesa, koji uključuju organizaciju zdravstva na području županije te planiranje mreže zdravstvenih ustanova.[19] Zbog specifične organizacije zdravstvene zaštite na području Grada Zagreba i Zagrebačke županije, obje jedinice regionalne samouprave za potrebe ove studije tretirane su kao jedna. Nedostatak studije je korištenje administrativne podjele Hrvatske po županijama, što zahtijeva određeni oprez u analizi rezultata, posebno broja liječnika na primarnoj razini zdravstvene zaštite.



Slika 1. *Broj liječnika na 100.000 stanovnika u sustavu obveznoga zdravstvenog osiguranja u pojedinim županijama u Hrvatskoj*
Figure 1. *Number of physicians in system of mandatory health insurance per 100,000 inhabitans in Croatian counties*

Cilj rada

Cilj rada bio je prikazati regionalnu raspodjelu liječnika u Hrvatskoj te jesu li liječnici na različitim razinama zdravstvene djelatnosti ravnomjerno raspoređeni na području Hrvatske.

Metode

Podaci o liječnicima prikupljeni su iz baze podataka Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi, Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje, Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo i Hrvatske liječničke komore.[5,6,20,21] Prikazan je ukupan broj liječnika članova Hrvatske liječničke komore i broj liječnika u sustavu obveznoga zdravstvenog osiguranja po pojedinoj županiji iskazan na 100.000 stanovnika. Nadalje, prikazan je broj liječnika na primarnoj razini zdravstvene djelatnosti (opća/obiteljska medicina, ginekologija i porodništvo i pedijatrija) iskazan na 100.000 stanovnika, kao i prosječan broj osiguranika po ugovorenom timu liječnika primarne razine zdravstvene djelatnosti za svaku pojedinu županiju. Broj bolničkih liječnika u četiri osnovne djelatnosti (interna medicina, opće kirurgija, ginekologija i porodništvo te pedijatrija) prikazan je na 100.000 stanovnika za svaku pojedinu županiju. Podaci su prikazani kao aritmetičke sredine ± standardne devijacije i postotak. Za statističku analizu dobivenih podataka korišten je χ^2-test. Statistička značajnost postavljena je na $P<0,05$. Podaci su analizirani u programskom paketu STATISTICA 6 Software (StatSoft Inc., Tulsa, OK, SAD, 2003.).

Rezultati

Od ukupnog broja liječnika u Hrvatskoj 2006. godine 74,8% je radilo u sustavu zdravstva, dok je svega 58,3% radilo u sustavu obveznoga zdravstvenog osiguranja. Na slici 1. prikazana je raspodjela liječnika u sustavu obveznoga zdravstvenog osiguranja po županijama. Najmanje liječnika u sustavu obveznoga zdravstvenog osiguranja radilo je u Koprivničko-križevačkoj, Ličko-senjskoj i Vukovarsko-srijemskoj županiji, i to ispod 150 na 100.000 stanovnika.

Tablica 1. *Broj liječnika na primarnoj razini zdravstvene djelatnosti (opće/obiteljske medicine, ginekologije i porodništva i pedijatrije) i bolničkim ustanovama (interna medicina, opća kirurgija, ginekologija i porodništvo, pedijatrija) na 100.000 stanovnika po županijama*
Table 1. *Number of physicians in primary health care (general medical service, gynecology and obstetrics, pediatrics) and hospitals health care (internal medicine, general surgery, gynecology and obstetrics, pediatrics) per 100,000 inhabitans in Croatian counties*

Županija/ County	Broj liječnika na 100.000 stanovnika na primarnoj razini zdravstvene djelatnosti/ Number of physicians per 100,000 inhabitans in primary health care			Broj liječnika na 100.000 stanovnika u bolničkim ustanovama/ Number of physicians per 100,000 inhabitans in hospital health care			
	Opća/obiteljska medicina/ General medical service	Ginekologija i porodništvo/ Gynecology and obstetrics	Pedijatrija/ Pediatrics	Interna medicina/ Internal medicine	Opća kirurgija/ General surgery	Ginekologija i porodništvo/ Gynecology and obstetrics	Pedijatrija/ Pediatrics
Bjelovarsko-bilogorska/ Bjelovar-Bilogora	58,7	6,4	6,4	8,3	9,0	4,5	3,8
Brodsko-posavska/ Brod-Posavina	47,2	6,0	3,6	19,8	10,7	8,5	9,6
Dubrovačko-neretvanska/ Dubrovnik-Neretva	59,7	7,1	5,5	16,3	10,6	5,7	5,7
Istarska/Istra	55,8	6,6	4,3	13,6	6,8	5,3	3,9
Karlovačka/Karlovac	58,3	6,7	5,2	21,2	15,5	8,5	8,5
Koprivničko-križevačka/ Koprivnica-Križevci	49,4	6,8	5,1	8,8	6,4	4,0	2,4
Krapinsko-zagorska/ Krapina-Zagorje	58,2	7,5	3,7	25,3	11,9	7,7	2,1
Ličko senjska/Lika-Senj	58,4	7,8	5,8	5,6	5,6	7,5	3,7
Međimurska/Međimurje	48,0	4,5	4,5	11,8	8,4	6,8	6,8
Osječko-baranjska/ Osijek-Baranja	53,9	5,7	4,5	14,5	10,9	5,4	8,2
Požeško-slavonska/ Požega-Slavonija	47,1	6,2	3,7	23,3	14,0	12,8	11,7
Primorsko-goranska/ Primorje-Gorski kotar	61,8	6,2	6,5	22,6	9,8	6,9	9,5
Sisačko-moslavačka/ Sisak-Moslavina	49,7	7,2	5,5	14,0	6,5	4,3	3,2
Splitsko-dalmatinska/ Split-Dalmatia	57,5	5,8	7,7	13,2	9,1	4,7	7,1
Šibensko-kninska/ Šibenik-Knin	56,0	5,4	5,4	23,9	13,3	8,0	8,9
Varaždinska/Varaždin	49,4	5,1	5,1	14,1	8,1	6,5	4,3
Virovitičko-podravska/ Virovitica-Podravina	50,9	7,9	3,4	12,8	8,6	5,4	6,4
Vukovarsko-srijemska/ Vukovar-Srijem	49,1	4,9	3,8	12,7	8,8	5,9	6,3
Zadarska/Zadar	55,2	7,2	5,4	17,3	9,3	5,6	6,8
Grad Zagreb i Zagrebačka/ City of Zagreb and Zagreb County	53,0	5,7	7,5	29,2	15,5	8,4	11,7
Ukupno/Total	54,2	6,1	5,9	19,1	11,0	6,7	7,8

Najviše liječnika u sustavu obveznoga zdravstvenog osiguranja radilo je u Gradu Zagrebu i Zagrebačkoj županiji te Primorsko-goranskoj županiji, i to iznad 250 na 100.000 stanovnika. Usporedbom broja liječnika u sustavu obveznoga zdravstvenog osiguranja iskazanog na 100.000 stanovnika među županijama utvrđena je statistički značajna razlika (χ^2=148,7, DF=19, P<0,001, χ^2-test).

Primarna razina zdravstvene djelatnosti

U 2007. godini 2.363 tima opće/obiteljske medicine imala su ugovor s Hrvatskim zavodom za zdravstveno osiguranje što je 54,2 tima na 100.000 stanovnika. Raspodjela liječnika opće/obiteljske medicine po županijama prikazana je na tablici 1. Najmanje liječnika opće/obiteljske medicine radilo je u Požeško-slavonskoj i Brodsko-posavskoj županiji, a najviše u Primorsko-goranskoj županiji. Prosječan broj osiguranika po jednom timu opće/obiteljske medicine na razini države iznosio je 1.637,3 ±420,2. Najmanji prosječan broj osiguranika po jednom timu opće/obiteljske medicine na razini županije bio je u Dubrovačko-neretvanskoj i Primorsko-goranskoj županiji, a najveći u Brodsko-posavskoj županiji. Najveći pojedinačni broj osiguranika po timu opće/obiteljske medicine bio je u Karlovačkoj županiji i iznosio je 3.341 osiguranik. U istom razdoblju ugovor s Hrvatskim zavodom za zdravstveno osiguranje imalo je ukupno 265 timova ginekologije i porodništva na primarnoj razini zdravstvene djelatnosti i skrbili su za 1.516.213 osiguranica. Prosječan broj osiguranica po jednom timu na razini Hrvatske iznosio je 5.722±2048. Broj timova na 100.000 stanovnika, te prosječan broj opredijeljenih osiguranica po županijama prikazan je na tablici 1. U sustavu obveznoga zdravstvenog osiguranja 2007. godine radilo je 256 timova pedijatrije na razini primarne razine zdravstvene djelatnosti. Prosječan broj osiguranika po jednom timu na razini Hrvatske iznosio je 1.372±210. Broj timova na 100.000 stanovnika i prosječan broj osiguranika po timu na razini županije prikazan je na tablici 1. Usporedbom broja liječnika na primarnoj razini zdravstvene djelatnosti (opća/obiteljska medicina, ginekologija i porodništvo i pedijatrija) iskazanog na 100.000 stanovnika među županijama nije utvrđena statistički značajna razlika (χ^2=9,8, DF=19, P=0,958, χ^2-test).

Sekundarna i tercijarna razina zdravstvene djelatnosti

U hrvatskim bolnicama 2006. godine bilo je zaposleno ukupno 849 specijalista interne medicine, 490 specijalista opće kirurgije, 298 specijalista ginekologije i porodništva te 345 specijalista pedijatrije. Prosječan broj specijalista interne medicine iskazan na 100.000 stanovnika na razini Hrvatske u bolničkoj zdravstvenoj zaštiti iznosio je 19,1. Na razini Hrvatske na 100.000 stanovnika u bolničkoj zdravstvenoj zaštiti radilo je nadalje 11 specijalista opće kirurgije, 6,7 specijalista ginekologije i porodništva te 7,8 specijalista pedijatrije. Broj bolničkih specijalista u četiri promatrane specijalnosti na razini županija prikazan je na tablici 1. Usporedbom broja liječnika specijalista u četiri osnovne djelatnosti (interna medicina, opća kirurgija, ginekologija i porodništvo i pedijatrija) iskazanog na 100.000 stanovnika među županijama utvrđena je statistički značajna razlika (χ^2=76,0, DF=19, P<0,001, χ^2-test). Najmanje liječnika specijalista radilo je u Koprivničko-križevačkoj i Ličko-senjskoj županiji, a najviše u Požeško-slavonskoj županiji i Gradu Zagrebu.

Rasprava i zaključci

Ukupan broj liječnika koji sudjeluju u procesu liječenja u Hrvatskoj je ispod prosjeka zemalja Europske unije, međutim zbog trenda rasta u posljednjih 15 godina sam po sebi ne zabrinjava. U razdoblju od 1991. do 2006. godine broj liječnika na 100.000 stanovnika u Hrvatskoj rastao je po prosječnoj godišnjoj stopi od 1,8%, dok je u zemljama Europske unije rastao po stopi od 0,6%.[9]

Veći je problem struktura i raspodjela liječnika. Dok je ukupan broj liječnika u Hrvatskoj na razini od 87,6% europskog prosjeka, broj liječnika opće medicine je na razini od 55,5% europskog prosjeka. Zanimanje studenata medicine u Hrvatskoj za pojedinu djelatnost unutar medicinske struke upućuje na to da bi se udio liječnika na primarnoj razini zdravstvene djelatnosti mogao smanjiti.[22–24] Svega 16,2% ispitanih studenata šeste godine Medicinskog fakulteta u Splitu svoju buduću karijeru vidi u obiteljskoj medicini.[22] Osim nedovoljnog broja liječnika obiteljske medicine, prisutna je i neujednačena raspodjela liječnika među pojedinim županijama.[8–10] Broj liječnika opće medicine iskazan na 100.000 stanovnika promatran na razini županija kreće se od 47,1 do 61,8. Malen broj i neujednačena raspodjela liječnika mogu dovesti do smanjene dostupnosti zdravstvene zaštite.[25,26] Neujednačena raspodjela liječnika prisutna je i u drugim djelatnostima primarne razine zdravstvene djelatnosti, ali i na sekundarnoj i tercijarnoj razini zdravstvene djelatnosti. Jedan od razloga neujednačene raspodjele liječnika pripisuje se migraciji liječnika. Ovisno o ponudi i potražnji na tržištu rada te o prednostima koje im pruža pojedina sredina, liječnici se odlučuju za mjesto zaposlenja.[27] Nedostatak liječnika pripisuje se vanjskoj i unutarnjoj migraciji, odnosno migraciji u razvijenije zemlje, te migraciji iz ruralnih u urbana područja.[28] Već za vrijeme pripravničkog staža liječnici se radije odlučuju za rad u Gradu Zagrebu od odlaska u druge krajeve Hrvatske.[29] Glavni razlozi odlaska liječnika iz ruralnih područja su profesionalna opterećenost, razlozi vezani uz stil života, obiteljske obveze i nedostatak stručne potpore u ruralnim područjima.[30] Za razliku od migracije unutar Hrvatske, posljednjih godina nije zabilježena značajnija razina međunarodne migracije liječnika, premda se upozorava na moguće povećanje nakon pristupanja Europskoj uniji.[31,32] Prema iskustvima novoprimljenih članica Europske unije, najviše liječnika migriralo je u Veliku Britaniju u kojoj radi ukupno 74.031 strani liječnik odnosno 30,94% ukupnog broja liječnika. Najveći udio stranih liječnika prisutan je u Irskoj, u kojoj radi 10.065 stranih liječnika, odnosno 47,5% ukupnog broja liječnika.[33]

Unatoč postojećemu nedostatnom broju i neujednačenoj raspodjeli liječnika, ne očekuje se da će u budućnosti doći do smanjenja broja liječnika na 100.000 stanovnika koji bi mogao ugroziti funkcioniranje zdravstvenog ustava.[34] Broj liječnika na 100.000 stanovnika u Hrvatskoj se u razdoblju od 1991. do 2006. godine povećao za 30,4%, uz prosječan godišnji rast od 1,8%. U istom razdoblju ukupan broj liječnika u Mađarskoj porastao je za 5,2%, u Sloveniji za 14,3%, a u Njemačkoj za 24,8%. Međutim starenjem populacije, razvojem medicine kao znanosti i uvođenjem novih metoda liječenja povećava se potreba za liječnicima.[35] Jedan od načina za povećanje broja liječnika i smanjenje regionalnih razlika u broju liječnika je unutrašnja preraspodjela. Kako 3.818 liječnika članova Hrvatske liječničke komore ne sudjeluje izravno u procesu pružanja zdravstvene zaštite (zaposlenici u sustavu visokog obrazovanja i znanosti, farmaceutskoj industriji, administraciji te umirovljenici), mogli bi postati izvor za unutarnje regrutiranje liječnika.

Time bi se povećao broj liječnika na 100.000 stanovnika, smanjile regionalne razlike te povećala dostupnost zdravstvene zaštite. Dugoročna mjera za povećanje broja liječnika je promjena upisne politike na medicinske fakultete, usklađenje duljine edukacije i programa sa zemljama Europske unije, povećanje upisnih kvota i stimulacija mladih za studij medicine, prije svega financijska stimulacija i poboljšanje životnog standarda liječnika.[36] Nedostatak liječnika u pojedinim situacijama može se nadoknaditi ciljanom edukacijom postojećih liječnika, ali i preraspodjelom odgovornosti između liječnika i ostalih zdravstvenih radnika.[37,38]

Iznesena mišljenja stavovi su autora i nisu nužno i službeni stav institucija u kojima su zaposleni.

The opinions set forth are opinions of authors, not the official attitudes of their affiliations.

LITERATURA

1. *Puljak L, Brnjas Kraljevic J, Barac Latas V, Sapunar D.* Demographics and motives of medical school applicants in Croatia. Med Teach 2007; 29(8):e227–34.
2. Zakon o zdravstvenoj zaštiti. Narodne Novine 2006;86:6149–56.
3. Zakon o liječništvu. Narodne Novine 2003;121:1707.
4. Pravilnik o pripravničkom stažu zdravstvenih djelatnika. Narodne Novine 1999;58:2069.
5. *Hrvatska liječnička komora.* Popis liječnika članova Hrvatske liječničke komore. Dostupno: http://www.hlk.hr/Download/2007/02/19/IMENIK.pdf Pristupljeno: 05. lipnja 2008. godine.
6. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo.* Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2006. godinu. Zagreb; 2007.
7. *International Labur Office.* Health worker migration flows in Europe: Overview and case studies in selected CEE countries – Romania, Czech Republic, Serbia and Croatia. Dostupno: http://www.ilo.org/public/english/dialogue/sector/papers/health/wp245.pdf. Pristupljeno: 05. lipnja 2008. godine.
8. *Bagat M, Drakulić V, Sekelj Kauzlarić K, Vlahusić A, Bilić I, Matanić D.* Influence of urbanization level and gross domestic product of counties in Croatia on access to health care. Croat Med J 2008;49:379–86.
9. *World Health Organization, Regional Office for Europe.* Copenhagen: European health for all databases. Dostupno: http://www.euro.who.int/informationsources. Pristupljeno: 05. lipnja 2008. godine.
10. *Bagat M, Sekelj Kauzlarić K.* Physician labor market in Croatia. Croat Med J 2006;47:376–84.
11. *Gravelle H, Sutton M.* Inequality in the geographical distribution of general practitioners in England and Wales 1974–1995. J Health Serv Policy 2001;6(1):6–13
12. *Wilkinson D.* Inequitable disribution of general practitioners in Australia: analysis by state and territory using census data. Aust J Rural Health 2000;8(2):87–93.
13. *Theodorakis PN, Mantzavinis GD.* Inequalities in the distribution of rural primary care physicians i two remote neighboring prefectures of Greece and Albania. Rural Remote Health 2005;5(3):457.
14. *Rabinowitz HK, Diamond JJ, Markham FW, Hazelwood CE.* A program to increase the number of family physicians in rural and underserved areas: impact after 22 years. JAMA 1999;281(3):255–60.
15. *Ferman J.* The future of rural services. Mich Health Hosp 2001;37(4): 36–8.
16. *Goic A.* Geographical distribution of physicians in Chile. Rev Med Chil 1995;123(3):306–11.
17. *Roman O, Acuna M, Senoret M.* Availability of physicians in Chile at the year 2004. Rev Med Chil 2006;134(8):1057–64.
18. *Niel X.* Factors affecting regional distribution of French physicians. Cah Sociol Demogr Med 2001;41(2):141–72.
19. Zakon o lokalnoj i područnoj (regionalnoj) samoupravi. Narodne Novine 2001;(33):569.
20. Popis liječnika po specijalnostima u bolničkim zdravstvenim ustanovama za 2006. godinu. Zagreb: Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi; 2006.
21. *Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje.* Ugovoreni sadržaji u bolničkim zdravstvenim ustanovama za razdoblje od 2007. do 2009. Web-stranica www.hzzo-net.hr/pocetna.html
22. *Mrduljas-Dujić N, Vrdoljak D, Kuzmanić M, Rumbolt M, Petric D.* Medical students' interest in general practitioners career. Acta Med Croat 2007;61(1):39–44.
23. *Dikici MF, Yaris F, Topsever P i sur.* Factors affecting choice of specialty among first-year medical students of four universities in different regions of Turkey. Croat Med J 2008;49(3):415–20.
24. *Polašek O, Kolčić I, Čikeš N.* Specialty preferences among final-year medical students at Zagreb University Medical School. Liječ Vjesn 2007;129(5):118–23.
25. *Matorin AA, Venegas-Samuels K, Ruiz P, Butler PM, Abdulla A.* U.S. medical students choice of careers and its future impact on health care manpower. J Health Hum Serv Adm 2000;22(4):495–509.
26. *Hann M, Gravelle H.* The maldistribution of general practitioners in England and Wales: 1974–2003. Be J Gen Pract 2004;54(509):890.
27. *Marchal B, Kegels G.* Health workforce inbalances in times of globalization: brain drain or professional mobility? Int J Health Plann Manage 2003;18Suppl 1:S89–101.
28. *Salafsky B, Glasser M, Ha J.* Addressing issues of maldistribution of health care workers. Ann Acad Med Singapore 2005;34(8):520–6.
29. *Polašek O, Kolčić I, Džakula A, Bagat M.* Internship workplace preferences of final-year medical students at Zagreb University Medical School, Croatia: all roads lead to Zagreb. Hum Res Health 2006;4:7.
30. *Lu DJ, Hakes J, Bai M, Tolhurst H, Dickinson JA.* Rural intentions: factors affecting the career choices of family medicine graduates. Can Fam Phys 2008;54(7):1016–1017.e5.
31. *Dubois CA, McKee M, Nolte E, ur.* Human resources for health in Europe. London: Open University Press; 2006.
32. *Kolčić I, Polašek O, Mihalj H i sur.* Research involvement, specialty choice, and emigration preferences of final year medical students in Croatia. Croat Med J 2005;46(1):88–95.
33. *Garcia-Perez MA, Amaya C, Otero A.* Physicians' migration in Europe: an overview of the current situation. BMC Health Serv Res 2007;10; 7:201.
34. *Hnilicova H, Vavreckova J, Dobiasova K.* Migration trends of Czech physicians. Cas Lek Cesk 2008;147(1):49–54.
35. *Mitka M.* Looming shortage of physicians raises concerns about access to care. JAMA 2007;297:1045–6.
36. *Trošelj M, Mayer V, Kuzman M, Tomić B.* Demografske i izobrazbene značajke liječnika zaposlenih u sustavu zdravstva Hrvatske: opći pregled. Liječ Vjesn 2002;124:341–46
37. *Gmajnić R, Pribić S, Lukić A, Ebling B, Ćupić N, Marković I.* Effect of Surgical Training Course on Performance of Minor Surgical Procedures in Family Medicine Physicians' Offices: an Observational Study. Croat Med J 2008;49(3):358–63.
38. *Bourgueil Y, Berland Y.* Health care human resource policy in France. Eurohealth 2006;12(3):24–6.

Klinička zapažanja
Clinical observations

TRAUMATSKA OZLJEDA BRAHIJALNOG PLEKSUSA S OZLJEDOM KRVNIH ŽILA – PRIKAZ BOLESNIKA

TRAUMA OF THE BRACHIAL PLEXUS AND ASSOCIATED VASCULAR INJURY – A CASE REPORT

TUGOMIR GVERIĆ, ANTE IVKOŠIĆ, TOMISLAV TRAJBAR, DUBRAVKO HULJEV, VJENCESLAV NADINIĆ, JADRANKO BARIŠIĆ, IRA SKOK, SNJEŽANA GVERIĆ-AHMETAŠEVIĆ, MARKO BARIĆ*

Deskriptori: Pazušna jama – ozljede; Pazušna arterija – ozljede, kirurgija; Pazušna vena – ozljede, kirurgija; Brahijalni pleksus – ozljede, kirurgija; Vaskularni kirurški zahvati – metode; Rekonstrukcijski kirurški zahvati – metode; Funkcijski oporavak

Sažetak. Akutna vaskularna ozljeda u području pazušne jame obično je povezana s ozljedom brahijalnog pleksusa te je izazov za kirurga i često uzrokuje određeni stupanj invalidnosti bez potpune normalizacije funkcije uda. Obvezatan je interdisciplinaran operacijski i poslijeoperacijski pristup ovoj vrsti ozljede kako bi se osigurala optimalna njega ovakvih teških bolesnika.[1] U ovom radu predstavljen je slučaj traumatske neurovaskularne ozljede koja obuhvaća potpuno presijecanje aksilarne arterije i vene zajedno s potpunim presijecanjem brahijalnog pleksusa. Neposredno nakon prijma nad bolesnicom je učinjen hitan kirurški zahvat, a tijekom poslijeoperacijskog praćenja još tri kirurška korekcijska zahvata. U 24 mjeseca intenzivnoga rehabilitacijskog programa postignut je potpuni funkcionalni oporavak bez ikakvih invalidnosti.

Descriptors: Axilla – injuries; Axillary artery – injuries, surgery; Axillary vein – injuries, surgery; Brachial plexus – injuries, surgery; Vascular surgical procedures – methods; Reconstructive surgical procedures – methods; Recovery of function

Summary. Acute vascular trauma in the axillary region is usually associated with brachial plexus injury and presents a great challenge to surgeon and formidable obstacle to restore a useful limb function. Interdisciplinary operative and postoperative approach is mandatory providing an optimal care of these severe patients.[1] Here we present a case of neurovascular trauma that affected axillary artery and vein, complete transection associated with complete transection of the brachial plexus. Immediately after admission emergency surgery was performed and in postoperative follow up, after several operations and rehabilitation that continued for 24 months, entire functional recovery was achieved without any disabling consequences.

Liječ Vjesn 2009;131:306–308

Traumatska ozljeda gornjih ekstremiteta obično ne uključuje izoliranu vaskularnu ozljedu te je udružena s ozljedom živaca u 60–70% slučajeva, a na donjem ekstremitetu povezana je s ozljedom živca u 25% slučajeva.[2] Ozljeda živaca postala je vodeći uzrok dugoročne nesposobnosti. Glavni uzroci ozljeda su prometne nesreće, nezgode na radu i različite ubodne, penetrirajuće rane ili strijelne rane nastale djelovanjem vatrenog oružja. Takve ozljede živaca čine 27–44% uzroka trajne nesposobnosti.[2] Vrsta zahvaćenoga perifernog živca, razina ozljede i pridružene ozljede kao što su prijelom kosti i vaskularna trauma, vrijeme operacije, kirurška tehnika i fizikalna rehabilitacija ključni su prognostički čimbenici. Kod vaskularne traumatske ozljede gornjih ekstremiteta novije tehnike osiguravaju učinkovitiju rekonstrukciju arterijskog optoka rezultirajući smanjenjem potrebe za posljedičnim amputacijama. Prema različitim studijama postoje izvještaji o stopi spašavanja gornjih ekstremiteta te je postotak amputacije u jednoj od studija između 8–14% sve do 40% zbog zahvaćenosti brahijalne ili aksilarne arterije.[3–9] Kod slučajeva ozljede brahijalnog pleksusa udružene s akutnom ishemijom ekstremiteta zbog prateće vaskularne traume, povrat uspostave potpune funkcije izrazito je rijetko viđen pa su konačni rezultati oporavka živca uglavnom skromni. Općenito ozljede živaca na distalnijem nivou imaju bolju prognozu.[7,10] U prikazanom slučaju premda je bolesnik zaprimljen u hemoragičnom šoku s profuznim krvarenjem iz presječenih krvnih žila, koje je uzrokovalo akutnu ishemiju i potpunu uzetost lijeve ruke, hitan kirurški zahvat nakon kojeg je uslijedilo intenzivno poslijeoperacijsko fizikalno liječenje i rehabilitacija u trajanju od 24 mjeseca vratili su potpunu funkciju lijeve ruke.

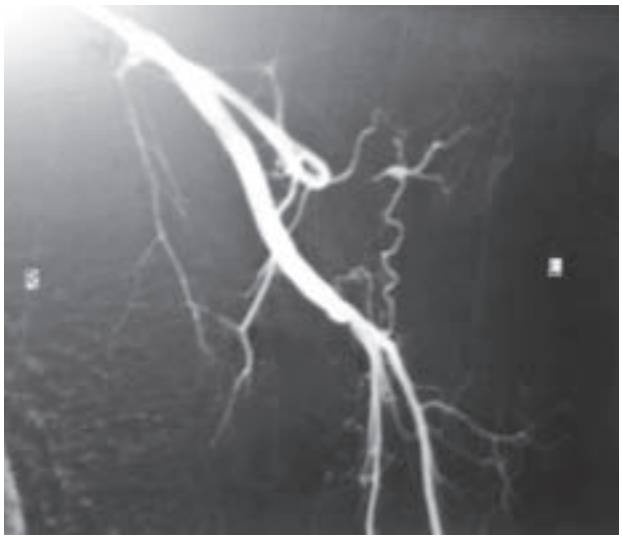
Prikaz bolesnice

Bolesnica u dobi od 24 godine zaprimljena je u našu bolnicu zbog posjekotine u lijevoj pazušnoj regiji. Mehanizam ozljede bio je pad kroz staklena vrata. Kod prijma bolesnica je bila u hemoragičnom šoku s jedva pipljivim pulsom, bez svijesti, s profuznim krvarenjem iz lijeve pazušne jame. Lijeva ruka bila je paralizirana, sistolički krvni tlak bio je ispod 60 mmHg pa su poduzete mjere oživljavanja i hitna kirurška operacija. Eksploriranjem rane utvrđeno je potpu-

* **Centar za plastičnu i rekonstrukcijsku kirurgiju, Opća bolnica »Sveti Duh«, Zagreb** (Tugomir Gverić, dr. med.; Dubravko Huljev, dr. med.; Marko Barić, dr. med.), **Centar za vaskularnu kirurgiju, Opća bolnica »Sveti Duh«, Zagreb** (Ante Ivkošić, dr. med.; Tomislav Trajbar, dr. med.), **Zavod za traumatologiju, Klinika za kirurgiju, Opća bolnica »Sveti Duh«, Zagreb** (Vjenceslav Nadinić, dr. med.), **Zavod za abdominalnu kirurgiju, Klinika za kirurgiju, Opća bolnica »Sveti Duh«, Zagreb** (Jadranko Barišić, dr. med.), **Zavod za anesteziologiju i intenzivno liječenje, Opća bolnica »Sveti Duh«, Zagreb** (Ira Skok, dr. med.), **Zavod za perinatologiju i intenzivno liječenje, Klinika za ženske bolesti i porode Medicinskog fakulteta, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb** (Snježana Gverić-Ahmetašević, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. M. Barić, Opća bolnica »Sveti Duh«, Sveti Duh 64, 10 000 Zagreb, e-mail: mabaric@vodatel.net

Primljeno 20. srpnja 2009., prihvaćeno 7. listopada 2009.



Slika 1. *Angiografija koja pokazuje protok kroz supklavio-brahijalnu vensku premosnicu*
Figure 1. *Angiography showing flow through the subclavio-brachial venous bypass*



Slika 2. *Potpuna funkcija svih perifernih živaca lijeve ruke nakon završene fizikalne terapije*
Figure 2. *Full functional recovery of the left hand after the finished physical therapy*

no presijecanje aksilarne vene, arterije i svih korijena brahijalnog pleksusa s razvijenom akutnom ishemijom lijevog ekstremiteta. Učinjene su termino-terminalne anastomoze presječenih krajeva aksilarne arterije i vene s pomoću 6–0 prolenskih produžnih šavova. Brahijalni pleksus popravljen je neurolizom i perineuralnim pojedinačnim 7–0 vikrilnim šavovima. Postojala je još jedna rana u kubitalnoj jami čijom je eksploracijom utvrđeno presijecanje radijalnog živca koji je rekonstruiran također primarnim perineuralnim pojedinačnim šavovima. Nakon operacije pulsevi radijalne i ulnarne arterije lijeve ruke bili su palpabilni. U jedinici intenzivnog liječenja bolesnici je ordiniran heparin zajedno s antibioticima i transfuzijom krvi te drugom simptomatskom terapijom. Četvrti dan nakon operacije ekstremitet je postao ishemičan bez perifernih pulzacija pa je učinjena hitna angiografija. Digitalna suptrakcijska angiografija pokazala je okluziju aksilarne arterije. Hitnom trombektomijom aksilarne arterije po Fogartyju uspostavljen je protok krvi. Svakodnevno nakon operacije bolesnica je bila podvrgavana fizikalnoj terapiji i elektrostimulaciji, a pulzacije perifernih arterija bile su palpabilne. Tijekom redovitog praćenja mjesec dana nakon operacije javile su se prve boli i osjet u lijevoj ruci s djelomično aktivnim pokretima u lijevom ramenu i laktu, dok su ručni zglob i šaka bili i dalje paralizirani. Za vrijeme cjelokupnoga poslijeperacijskog praćenja bolesnica je bila podvrgavana fizikalnoj terapiji i elektrostimulaciji uz antikoagulantnu terapiju. Dva mjeseca nakon ozljede voljni pokreti u laktu i ramenu značajno su se poboljšali zajedno s pronacijom i supinacijom podlaktice, dok je na šaci postojalo smanjenje osjeta u području inervacije medijanog živca bez naznaka ikakvog poboljšanja. Elektromioneurografija je pokazala leziju donjeg dijela lijevog brahijalnog pleksusa (sva tri živca) bez mišićne aktivnosti mišića šake. Osam mjeseci nakon ozljede pojavile su se parestezije s fleksijskim pokretima svih prstiju i aktivnom dorzalnom fleksijom ručnog zgloba te djelomičnim formiranjem stisnute šake. Godinu dana nakon prve operacije pojavili su se simptomi kronične ishemije lijeve ruke, a pulzacije su bile odsutne. Učinjena je angiografija, koja je pokazala stenozu u području krvožilne anastomoze aksilarne arterije i nedostatan kolateralni krvotok. Zbog toga je podvrgnuta trećem kirurškom zahvatu pri kojem je učinjeno supklaviobrahijalno premoštenje uz uporabu autologne reverzne vene safene magne. Na ovaj tip zahvata odlučili smo se da se izbjegne ponovna kirurška ozljeda rekonstruiranih dijelova brahijalnog pleksusa te ponovni neurološki ispadi perifernih živaca. Poslijeoperacijski došlo je do oporavka krvotoka ruke s palpabilnim pulzacijama (slika 1). Osamnaest mjeseci nakon ozljede kao posljedica zaostala je nemogućnost djelomične opozicije palca, dok su sve ostale funkcije šake vraćene. Dvadeset i četiri mjeseca nakon ozljede postignut je potpuni funkcionalni oporavak lijeve šake s obzirom na motorni, osjetni i elektrofiziološki oporavak (slika 2, slika 3. i slika 4).



Slika 3. *Potpuna fleksija svih prstiju i formiranje šake*
Figure 3. *Full flexion movements of all fingers and fist forming*



Slika 4. *Opozicija palca*
Figure 4. *Thumb opposition*

Rasprava

U ovom radu prikazan je slučaj teške neurovaskularne ozljede u lijevoj pazušnoj jami sa, u konačnici, zadovoljavajućim ishodom. Situacija opasna po život uzrokovana profuznim krvarenjem s akutnom ishemijom ekstremiteta

koja je bila prisutna pri primitku dodatno je otežavala već tešku situaciju uzrokovanu ozljedom brahijalnog pleksusa. Konačan ishod kod ovakvih tipova ozljede rijetko zadovoljava i prema literaturi potpuni oporavak funkcije nakon lezije izrazito je rijetko viđen.[6–12] U zbrinjavanju ovakvih ozljeda potrebno je udružiti konvencionalne neurokirurške tehnike, tehnike vaskularne i plastične kirurgije s novijim tehnikama prijenosa tetiva i mišića. Završno slijedi dugotrajna i mukotrpna fizikalna terapija. Tijekom liječenja lezija živaca kao u ovom slučaju, postavlja se pitanje prednosti odgođenog pred primarnim popravkom živca. Neki autori preferiraju rani popravak živca s pojedinačnim šavovima, dok drugi preferiraju operaciju unutar razdoblja od šest mjeseci.[9–12] Katkad je poslijeoperacijski potrebno učiniti dodatne zahvate kao što su artrodeza, tenodeza, prijenos tetiva i mišića te prijenos slobodnoga neurovaskularnog režnja. Prema navodima iz literature razmak između ozljede i kirurškog zahvata trebao bi biti što kraći te se bolji rezultati postižu ranom rekonstrukcijom i primjenom fizikalne terapije što se potvrdilo brzim oporavkom i kod naše bolesnice. Dvogodišnje praćenje pokazalo je potpuni oporavak funkcije lijeve šake zasnovan na motornim, senzornim i elektrofiziološkim nalazima. Sve navedeno zajedno s našim iskustvom dovelo nas je do zaključka da je samo rani potpuni popravak ozlijeđenih struktura zajedno s ranom i dugotrajnom fizikalnom terapijom najbolji postupak u liječenju ovakvih tipova ozljeda.

LITERATURA

1. *Battiston B, Bertoldo U, Tos P, Cimino F.* Primary nerve repair in associated lesions of the axillary artery and brachial plexus. Microsurgery 2006;26(4):311–5.
2. *Nichols JS, Lillehei KO.* Nerve injury associated with acute vascular trauma. Surg Clin North Am 1988;68(4):837–52.
3. *Graham JM, Mattox KL, Feliciano DV, DeBakey ME.* Vascular injuries of the axilla. Ann Surg 1982;195(2):232–8.
4. *Kotsis T, Moulakakis K, Pavlidis P, Boudouris I, Pomoni M, Georgakis P.* Misleading findings of subclavian artery and vein transection. Vasa 2007;36(3):220–3.
5. *Oç M, Güvener M, Uçar HI, Akbulut B, Yilmaz M, Ersoy U.* Isolated axillary artery injury due to blunt trauma. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg 2007;13(2):145–8
6. *Pulcini G, Ottaviani GM, Lancini GP, Biasca F, D'Adda F, Pouchè A.* Vascular trauma of the upper extremities. G Chir 2000;21(10):394–8.
7. *Fitridge RA, Raptis S, Miller JH, Faris I.* Upper extremity arterial injuries: experience at the Royal Adelaide Hospital, 1969 to 1991. J Vasc Surg 1994;20(6):941–6.
8. *Sriussadaporn S.* Vascular injuries of the upper arm. J Med Assoc Thai 1997;80(3):160–8.
9. *Shaw AD, Milne AA, Christie J, Jenkins AM, Murie JA, Ruckley CV.* Vascular trauma of the upper limb and associated nerve injuries. Injury 1995;26(8):515–8.
10. *Ahmed-Labib M, Golan JD, Jacques L.* Functional outcome of brachial plexus reconstruction after trauma. Neurosurgery 2007;61(5):1016–22.
11. *Johnson SF, Johnson SB, Strodel WE, Barker DE, Kearney PA.* Brachial plexus injury: association with subclavian and axillary vascular trauma. J Trauma 1991;31(11):1546–50.
12. *Magalon G, Bordeaux J, Legre R, Aubert JP.* Emergency versus delayed repair of severe brachial plexus injuries. Clin Orthop Relat Res 1988; (237):32–5.

TRANSPLANTACIJA BUBREGA U BOLESNIKA S URINARNOM DIVERZIJOM

KIDNEY TRANSPLANTATION IN A PATIENT WITH URINARY DIVERSION

DEAN MARKIĆ, MAKSIM VALENČIĆ, GIAMPAOLO VELČIĆ, ANTON MARIČIĆ, ROMANO OGUIĆ, STANISLAV SOTOŠEK, JOSIP ŠPANJOL, ŽELJKO FUČKAR*

Deskriptori: Transplantacija bubrega – metode; Urinarna diverzija – metode; Ileum – kirurgija; Preživljenje presatka

Sažetak. Transplantacija bubrega je najučinkovitiji način liječenja bolesnika s terminalnim kroničnim bubrežnim zatajenjem. Transplantacija u bolesnika s urinarnom diverzijom efikasan je način liječenja pacijenata koji imaju disfunkcionalan donji urinarni trakt. Preživljenje presatka, ali i bolesnika ne razlikuje se u odnosu na bolesnike s klasičnom ureterovezikalnom anastomozom. Predstavljamo jednog bolesnika s urinarnom diverzijom (ilealni konduit) koji je uspješno prije 2 godine transplantiran u našem centru.

Descriptors: Kidney transplantation – methods; Urinary diversion – methods; Ileum – surgery; Graft survival

Summary. Kidney transplantation is the most efficient treatment in patients with end-stage renal disease. Transplantation in patients with urinary diversion is an effective treatment for patients with chronic renal insufficiency and abnormal lower urinary tract. Graft and patient survival is comparable to that with classical ureterovesical anastomosis. We present one patient with urinary diversion (ileum conduit) who was successfully transplanted in our center two years ago.

Liječ Vjesn 2009;131:308–311

* **Klinika za urologiju i Referentni centar za transplantaciju bubrega, KBC Rijeka** (mr. sc. Dean Markić, dr. med.; prim. mr. sc. Maksim Valenčić, dr. med.; prim. Giampaolo Velčić, dr. med.; prof. dr. sc. Anton Maričić, dr. med.; mr. sc. Romano Oguić, dr. med.; mr. sc. Stanislav Sotošek, dr. med.; dr. sc. Josip Španjol, dr. med.; prof. dr. sc. Željko Fučkar, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. D. Markić, dr. med., Klinika za urologiju, KBC Rijeka, Tome Strižića 3, 51 000 Rijeka, e-mail: dean.markic@ri.htnet.hr

Primljeno 26. siječnja 2009., prihvaćeno 1. travnja 2009.

Transplantacija bubrega je najbolja metoda liječenja bolesnika s terminalnim kroničnim bubrežnim zatajenjem.[1] U približno 15% bolesnika s terminalnim kroničnim bubrežnim zatajenjem prisutne su urološke abnormalnosti s posljedičnom disfunkcijom donjega urinarnoga trakta.[2] U dječjoj populaciji taj postotak raste i do 30%.[3] Implantacija uretera u donji urinarni trakt koji nije adekvatno pripremljen za transplantaciju vodi brzomu gubitku presatka na istoj osnovi kako je i primarno došlo do bubrežnoga zatajenja.[4,5] U takvim slučajevima najprije treba mokraćni mjehur pripremiti za transplantaciju odnosno napraviti alternativno rješenje. Najčešće se radi augmentacija mokraćnog mjehura (ileum, ureter), urinarna derivacija (ureteroileokutanostomija – ilealni konduit) ili konstruira novi mjehur (ilealni ili ileocekalni spremnik). Transplantacija bubrega u takvih bolesnika praćena je komplikacijama, pogotovo mokraćnim infekcijama, koje mogu ugroziti presadak.[6]

Prikazat ćemo pacijenta liječenog u našem transplantacijskom centru u kojega je izvršena transplantacija bubrega a ureter anastomoziran na ileum konduit.

Prikaz bolesnika

Prikazat ćemo 28-godišnjeg bolesnika u kojega je u kolovozu 2006. učinjena kadaverična transplantacija bubrega. Bolesnik je rođen sa spinom bifidom i neurogenim mjehurom, a posljedično je došlo do razvoja obostranoga vezikoureteralnoga refluksa sa štetnim djelovanjem na bubrežni parenhim. Postupno se razvijala bubrežna insuficijencija te je nadomjesno liječenje s hemodijalizom započelo 2004. godine. Zbog izrazito disfunkcionalnoga mokraćnoga mjehura, a ujedno i kao priprema za transplantaciju, 1994. god. bolesniku je učinjena operacija po Brickeru (ureteroileokutanostomija), a 2004. lijevostrana nefroureterektomija (refluks). Zbog anemije je dobivao eritropoetin.

Prije transplantacije mu je učinjena kontrastna snimka kojom smo prikazali ilealni konduit primjerene veličine i položaja (slika 1). Lijevi bubreg kadaveričnoga donora transplantiran je u lijevu ilijačnu jamu, okrenut tako da je gornji pol bubrega postao njegov donji, a pijelon je ostao medijalno i najbliže trbušnoj stijenci od svih osnovnih hilarnih struktura. Renalna vena i arterija su terminolateralno anastomozirane na vanjsku ilijačnu venu odnosno arteriju. Ureter je retoperitonealno provučen na desnu stranu i ondje anastomoziran s konduitom. Nije upotrijebljena antirefluksna tehnika, a anastomoza je zaštićena protezicom. Presadak nije odmah preuzeo funkciju te je u tri navrata učinjena hemodijaliza. Nakon toga presadak preuzima funkciju, a potrebe za nadomjesnim liječenjem više nije bilo. Snimka na zaštitnu protezicu pokazala je urednu anastomozu između uretera i ilealnog konduita te je ona izvađena dvanaesti poslijeoperacijski dan (slika 2). Presadak je svakodnevno ultrazvučno kontroliran a na sam dan otpusta indeks otpora je bio 0,62, bez znakova kolekcije oko bubrega i bez hidronefroze. Tijekom boravka provedena je standardna imunosupresivna terapija (takrolimus, metilprednizolon, mikofenolat-mofetil). Također je u razmaku od 14 dana dobio daklizumab 75 mg. U urinokulturi su mu izolirani Enterococcus faecalis i E. coli te je provedena antibiotska terapija s ceftriaksonom i nakon toga započeta profilaktička antibiotska terapija kotrimoksazolom od 480 mg. Nalazi na dan otpusta bili su urea 6,7 mmol/l, kreatinin 114 μmol/l.



Slika 1. *Radiografski prikaz ilealnog konduita prije transplantacije.*
Figure 1. *Loopography before transplantation.*



Slika 2. *Snimka na zaštitnu protezicu koja pokazuje urednu ureteroilealnu anastomozu.*
Figure 2. *Good ureteroileal anastomosis showed by radiography on ureteral prothesis.*

Tri mjeseca nakon transplantacije bolesnik je zbog febrilnoga stanja uzrokovanog citomegalovirusnom infekcijom liječen parenteralno ganciklovirom i nakon toga peroralno valganciklovirom. Šest mjeseci nakon transplantacije bolesnik je profilaktički dobivao kotrimoksazol od 480 mg.

Dvije godine nakon transplantacije funkcija presatka je stabilna uz vrijednosti ureje od 5,7 mmol/l i kreatinina 114 μmol/l. Od imunosupresivne terapije uzima takrolimus, metilprednizolon i mikofenolat-mofetil. U posljednjoj kulturi iz urina porasla je E. coli oko 80.000/ml. Kirurških komplikacija nije bilo, kao ni reakcija odbacivanja.

Rasprava

Prilikom transplantacije bubrega ureter se u pravilu implantira u mokraćni mjehur. Normalan mokraćni mjehur je niskotlačni spremnik koji je kontinentan, sterilan, bez refluksa, zadovoljavajućeg kapaciteta, prazni se pod utjecajem volje, i to potpuno. Bilo koji drugi oblik spremnika ili urinarne diverzije ne postiže tu funkciju, te često dolazi do komplikacija kao što su mokraćne infekcije, sepsa, metaboličke komplikacije, bubrežna disfunkcija.[6] Zbog toga postoji stanovita rezerva prema pacijentima s abnormalnostima donjega urinarnoga trakta i urinarnim diverzijama kao kandidatima za transplantaciju bubrega.

Bolesnike s abnormalnostima urinarnoga trakta treba prije transplantacije adekvatno pripremiti. Tu spadaju anamneza, fizikalni pregled, analiza urina, urinokultura, slikovne metode gornjega i donjega urinarnog trakta (ultrazvuk, rjeđe CT). Prije transplantacije u bolesnika s disfunkcionalnim mokraćnim mjehurom treba odrediti kapacitet mokraćnoga mjehura, podatljivost, postojanje i stupanj kontinencije te sposobnost pražnjenja mjehura. Osnovne informacije dobivaju se mikcijskom cistouretrografijom koja se mora nadopuniti urodinamičkim pregledom. Tijekom urodinamičkog pregleda posebnu pažnju treba obratiti na kapacitet mjehura, podatljivost, intravezikalni tlak u mirovanju i ostatni urin nakon mokrenja.[7] Poznata je činjenica da intravezikalni tlak viši od 40 cmH_2O dovodi do vezikoureteralnoga refluksa s negativnim djelovanjem na bubrežnu funkciju.[8]

Nije preporučljivo transplantirati bubreg u mokraćni mjehur koji je malog kapaciteta, debele stijenke, s prisutnim nevoljnim kontrakcijama detruzora uz visoki intravezikalni tlak prilikom punjenja mjehura, jer će takav mokraćni mjehur biti uzrokom gubitka presatka.[4,5]

Funkcija mokraćnoga mjehura mora biti adekvatno riješena prije transplantacije a pogotovo u bolesnika u kojih je to potrebno učiniti operacijski (zbog rizika od dodatnih kirurških komplikacija i negativnoga utjecaja imunosupresije na cijeljenje).[8–10] Disfunkcionalni mjehur može se liječiti operacijski ili konzervativno. U neoperacijske oblike liječenja ubrajamo davanje antikolinergika i/ili provođenje čiste intermitentne kateterizacije. Pacijenti u kojih se na ovaj način ne uspije postići adekvatan kapacitet mjehura i podatljivost ili koji su i dalje inkontinentni dalje se operacijski liječe. Augmentacijom mjehura povećava se kapacitet mjehura, i to najčešće segmentom tankoga crijeva (ileum) ili pak dilatiranim nativnim ureterom.[8] Kombinacijom augmentacije i čiste, intermitentne kateterizacije postižu se zadovoljavajući kapacitet mjehura i kontinencija. U bolesnika koji nemaju mokraćni mjehur ili je toliko disfunkcionalan da se ne može prethodno spomenutim metodama rehabilitirati, potrebno je konstruirati urinarni konduit ili kontinentni urinarni spremnik.[10]

Prva transplantacija bubrega u ilealni konduit učinjena je 1966.[11] Glass je početkom osamdesetih godina analizirao svoje rezultate u 5 bolesnika te pozvao na oprez prilikom transplantacije u tih bolesnika zbog visoke incidencije septičkih komplikacija.[6] Kasnije su publicirane studije s više bolesnika koje su pokazale da rezultat transplantacije (preživljavanje presatka i bolesnika) u takvih bolesnika zadovoljava, iako s nešto većim brojem komplikacija.[12–14]

Surange i sur. su u dosad najvećoj studiji prikazali svoja iskustva u 59 bolesnika s terminalnim kroničnim bubrežnim zatajenjem u kojih je učinjena transplantacija bubrega s implantacijom uretera u ilealni konduit.[15] Uzrok zatajenja bubrega bili su spina bifida (41%), neurogeni mjehur (15%), neuropatski mjehur zbog traume ili tumora kralježnične moždine (8%), ekstrofija mjehura (7%), vezikoureteralni refluks (7%), valvule stražnje uretre (7%) i ostale relativno rjeđe kongenitalne abnormalnosti (16%). Preživljenje presatka nakon godinu dana bilo je 90%, a nakon 5 godina 63% i nije se razlikovalo od kontrolne populacije s normalnim donjim urinarnim traktom. Preživljenje pacijenata nakon godinu dana bilo je 94%, a nakon 5 godina 83% i nije se razlikovalo od kontrole.

Visoka učestalost mokraćnih infekcija dobro je poznata u transplantiranih bolesnika s urinarnom diverzijom.[13] Njihova se učestalost kreće oko 65%.[15] Iako raniji rezultati govore da je čak do 50% transplantiranih bubrega odbačeno kao posljedica rekurentnih uroinfekcija, zbog antibiotske profilakse tijekom najmanje 6 mjeseci taj je postotak danas mnogo manji.[3,9,15] Danas se smatra da uroinfekcije ne bi smjele imati značajniji utjecaj na preživljenje presatka.[9,15]

Sveukupne kirurške komplikacije u transplantiranih bolesnika s ilealnim konduitom kreću se od 18–62,5% i češće su nego u bolesnika s klasičnom ureterovezikalnom anastomozom.[6,13,15] Oko 50% tih komplikacija uzrokovano je problemima u svezi s ilealnim konduitom. Zbog toga je nužno istaknuti određena kirurška pravila kojima se broj komplikacija može smanjiti. Ureter mora imati najkraći mogući put do konduita te treba biti postavljen ekstraperitonealno. Ne postoji bitna razlika glede mjesta implantacije uretera u konduit (postranični dio ili dno konduita). Što se tiče vremena pojavljivanja komplikacija također postoje određene pravilnosti. Urinarna fistula se javlja u prvim tjednima od transplantacije dok su crijevne komplikacije najčešće unutar prva tri mjeseca. Opstrukcija uretera javlja se najčešće unutar 3 godine, a nakon tri godine najčešće su komplikacije sa stomom. Komplikacije koje se javljaju u ranom poslijeoperacijskom periodu najčešće se rješavaju kirurški.[15]

U bolesnika s terminalnim kroničnim bubrežnim zatajenjem i abnormalnim donjim urotraktom urinarna je diverzija krajnja metoda u pripremi urotrakta za transplantaciju bubrega. Preživljenje presatka je jednako onom u transplantacije učinjene u normalni urinarni trakt. Ni preživljenje pacijenata se bitnije ne razlikuje u ove dvije skupine bolesnika. Nešto veći broj kirurških komplikacija te veća učestalost uroinfekcija zahtijevaju antibiotsku profilaksu i češće kontrole. U bolesnika s urinarnom diverzijom može se učiniti uspješna transplantacija bubrega, što potvrđuje i naš bolesnik.

LITERATURA

1. *Goodman WG, Danovitch GM.* Options for patients with kidney failure. U: Danovitch GM, ur. Handbook of kidney transplantation, 4. izd. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2005, str. 1–22.
2. *Cerilli J, Anderson GW, Evans WE, Smith JP.* Renal transplantation in patients with urinary tract abnormalities. Surgery 1976;79:248–52.
3. *Crowe A, Cairns HS, Wood S, Rudge CJ, Woodhouse CR, Neild GH.* Renal transplantation following renal failure due to urological disorders. Nephrol Dial Transplant 1998;13:2065–9.

4. *Sullivan ME, Reynard JM, Cranston DW.* Renal transplantation into the abnormal lower urinary tract. Br J Urol Int 2003;92:510–5.
5. *Adams J, Mehls O, Wiesel M.* Pediatric renal transplantation and the dysfunctional bladder. Transpl Int 2004;17:596–602.
6. *Glass NR, Uehling D, Sollinger H, Belzer F.* Renal transplantation using ileal conduits in 5 cases. J Urol 1985;133:666–8.
7. *Koo HP, Bunchman TE, Flynn JT, Punch JD, Schwartz AC, Bloom DA.* Renal transplantation in children with severe lower urinary tract dysfunction. J Urol 1999;161:240–5.
8. *Nahas WC, Antonopoulos IM, Piovesan AC i sur.* Comparison of renal transplantation outcomes in children with and without bladder dysfunction. A customized approach equals the difference. J Urol 2008;179: 712–6.
9. *Rigamonti W, Capizzi A, Zacchello G i sur.* Kidney transplantation into bladder augmentation or urinary diversion: long-term results. Transplantation 2005;80:1435–40.
10. *Hatch DA, Koyle MA, Baskin LS i sur.* Kidney transplantation in children with urinary diversion or bladder augmentation. J Urol 2001; 165:2265–8.
11. *Kelly WD, Merkel FK, Markland C.* Ileal urinary diversion in conjunction with renal homotransplantation. Lancet 1966;1:222–6.
12. *Warholm C, Berglund J, Andersson J, Tydén G.* Renal transplantation in patients with urinary diversion: a case-control study. Nephrol Dial Transplant 1999;14:2937–40.
13. *Hatch DA, Belitsky P, Barry JM i sur.* Fate of renal allografts transplanted in patients with urinary diversion. Transplantation 1993;56:838–42.
14. *Lien B, Brekke IB, Sødal G, Bentdal OH, Pfeffer P, Jakobsen A.* Renal transplantation and intestinal urinary diversion: a 10-year experience. Transplant Proc 1993;25:1338–9.
15. *Surange RS, Johnson WG, Tavakoli A i sur.* Kidney transplantation into an ileal conduit: a single center experience of 59 cases. J Urol 2003; 170:1727–30.

ALOARTROPLASTIKA KOLJENA U BOLESNIKA S TRANSPLANTIRANIM SRCEM – PRIKAZ BOLESNIKA

TOTAL KNEE ARTHROPLASTY IN THE CARDIAC TRANSPLANT PATIENT – A CASE REPORT

MARINKO ERCEG, MARIN IVANIŠEVIĆ, MARIJA VUJČIĆ*

Deskriptori: Artroplastika koljena; Osteoartritis koljena – kirurgija; Transplantacija srca

Sažetak. Prikazujemo 66-godišnjeg bolesnika sa šećernom bolesti, kojemu je prije 4 godine presađeno srce, a prije godinu dana mu je ugrađena endoproteza koljena zbog artroze. U literaturi se ugradnja umjetnih zglobova u bolesnika s transplantiranim organima uglavnom povezuje s aseptičkom nekrozom zglobnih tijela kao posljedicom uzimanja imunosupresivnih lijekova (kortikosteroida). Naš bolesnik nije imao aseptičku nekrozu nego klasičnu artrozu koljena. Unatoč tomu što smetnje nisu bile tako jake kao kod aseptičke nekroze ipak smo se odlučili za aloartroplastiku koljena. Kirurški je zahvat protekao uredno, kao i rani i kasni poslijeoperacijski tijek i oporavak bolesnika, a funkcija operiranog koljena je izvrsna. Aloartroplastika u bolesnika s transplantiranim srcem ne treba biti rezervirana samo za slučajeve aseptičke nekroze zgloba, uzrokovane imunosupresivnom terapijom, nego i za slučajeve klasične artroze. Dobra prijeoperacijska, perioperacijska i poslijeoperacijska skrb te dobra kirurška tehnika čine ovu operaciju sigurnom metodom liječenja artroze u bolesnika s transplantiranim srcem, kao i kod netransplantiranih bolesnika. Prema našem saznanju ovo je prvi slučaj ugradnje endoproteze koljena bolesniku s transplantiranim srcem u Hrvatskoj.

Descriptors: Arthroplasty, replacement, knee; Osteoarthritis, knee – surgery; Heart transplantation

Summary. We present a 66 year-old diabetic patient who 4 years ago underwent cardiac transplantation and 1 year ago was implanted a total knee arthroplasty due to arthrosis. In the literature and reference books the arthroplasty in such patients is mainly related to aseptic necrosis of the joints as a result of taking immunosuppressive therapy (corticosteroids). Our patient didn't have an aseptic necrosis but a classical arthrosis of the knee. Although our patient didn't have so strong pain as patients with aseptic necrosis, we decided to do the knee arthroplasty. The procedure went properly and postoperative time, recovery and knee function were excellent. Implantation of endoprosthesis in a cardiac transplant patient shouldn't be retained only for cases of aseptic necrosis of a joint, which occurs due to immunosuppressive therapy, but also for the cases of classical arthrosis. Good preoperative, perioperative and postoperative care and good surgery technic make this procedure safe in cardiac transplant patients as in nontransplanted patients. To the best of our knowledge this is the first case of implantation of knee endoprosthesis in a cardiac transplant patient in Croatia.

Liječ Vjesn 2009;131:311–314

Presađivanje organa danas je učestalo u cijelom svijetu, a vrhunac je dostignut presađivanjem srca. Prva takva operacija u svijetu izvedena je u Južnoafričkoj Republici (JAR) 1967. godine, u SAD-u 1968. godine, a u Hrvatskoj 1988. (prof. dr. J. Sokolić). Od tada pa do danas broj bolesnika s transplantiranim srcem stalno se povećava. Zahvaljujući poboljšanoj operacijskoj tehnici, unapređenju kriterija za bolju selekciju bolesnika, poboljšanju čuvanja srčanog mišića i

* **Odjel za ortopediju KBC-a Split i Medicinski fakultet u Splitu** (prof. dr. sc. Marinko Erceg, dr. med.), **Odjel za anesteziologiju i intenzivno liječenje KBC-a Split i Medicinski fakultet u Splitu** (Marin Ivanišević, dr. med.), **Klinika za unutarnje bolesti KBC-a Split i Medicinski fakultet u Splitu** (Marija Vujčić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. M. Erceg, Medicinski fakultet u Splitu i Ortopedski odjel KBC-a Split, 21 000 Split, Križine, Šoltanska 1, e-mail: marinko.erceg1@st.t-com.hr

Primljeno 17. rujna 2008., prihvaćeno 1. srpnja 2009.

uporabi ciklosporina kao imunosupresivnog sredstva, preživljenje takvih bolesnika znatno je povećano.[1] Uz ciklosporin kao imunosupresivno sredstvo rabe se i glukokortikoidi. Upravo se glukokortikoidi smatraju najodgovornijim za usputna štetna djelovanja na lokomotornom sustavu u smislu nastanka aseptičke nekroze, najčešće glave femura, ali i drugih zglobnih tijela, osobito koljena. Ovo se može dogoditi u 3–24% transplantiranih bolesnika, bez obzira na to o kojem se transplantiranom organu radi.[1–3] Takvi bolesnici osjećaju jaku bol, sve teže hodaju i na kraju mogu postati sasvim nepokretni. Konzervativno liječenje aseptičke nekroze uglavnom je neuspješno i samo odgađa operacijski postupak, koji se najčešće sastoji u aloartroplastici. Odluka o aloartroplastici u transplantiranih bolesnika, a osobito onih s transplantiranim srcem u početku je bila dosta teška, jer se nije znalo kako će se ponašati presađeno srce te može li se bolesniku ponovo ugroziti život novom operacijom. Dva su čimbenika koja razlikuju transplantirane bolesnike (srca) od netransplantiranih: 1. denervirano srce i 2. imunosupresivna terapija. Ipak anesteziološka skrb i kardiološko praćenje bolesnika s transplantiranim srcem, unatoč povećanu riziku, omogućili su da aloartroplastika zglobova postane sigurna metoda liječenja i za ovakve bolesnike.[1–3] Literatura o aloartroplastici kuka i koljena u bolesnika s transplantiranim srcem uglavnom se odnosi na slučajeve aseptičke nekroze dijelova zgloba, kao posljedice uporabe imunosupresivnih lijekova (kortikosteroida), dakle endoprotezom se liječe nastale komplikacije zbog transplantacije organa, odnosno srca, dok se aloartroplastika zglobova zbog artroze gotovo i ne spominje.[3,4,6] Tegobe uzrokovane aseptičkom nekrozom zglobova obično su veće od onih uzrokovanih artrozom. S obzirom na to da su takvi kirurški zahvati davali dobre rezultate,[3,7] danas se aloartroplastika u transplantiranih srčanih bolesnika radi ne samo zbog aseptičke nekroze zglobnih tijela nego je indikacija »spuštena« i na obične artroze zglobova, kako bi se transplantiranomu srčanom bolesniku popravila kvaliteta života, a da mu se pritom ne ugrozi život. Ovdje iznosimo jedan takav slučaj, gdje je bolesniku s transplantiranim srcem zbog artroze koljena uspješno ugrađena endoproteza. Prema našem saznanju ovo je prvi slučaj ugradnje endoproteze koljena bolesniku s transplantiranim srcem u Hrvatskoj.



Slika 1. *Bolesnik s transplantiranim srcem i ugrađenom endoprotezom koljena 3 mjeseca nakon ugradnje. Fleksija koljena je 130°.*
Figure 1. *Cardiac transplant patient with knee endoprosthesis 3 months after implantation. Knee flexion is 130°.*

Prikaz bolesnika

Bolesniku J. M. rođenom 1942. god., krajem 2004. godine u KBC-u Zagreb transplantirano je srce. Bolesnik ima dijabetes melitus tipa II B. Nakon transplantacije redovito se kontrolira, 2 puta na godinu mu se radi biopsija. Stalno uzima imunosupresivnu terapiju (ciklosporin i glukokortikoide). Kod dolaska stupanj odbacivanja je 0, EKG uredan (frekvencija 70/min), ultrazvuk srca uredan. Uzima Decortin® 7,5 mg, Cellcept® 2×1 g, Herplex® 2×400 mg, Lescol XL® 1 tbl, Fursemid® 2×20 mg, Novomix® 30, 24, 12 jed. i Sereguel® 1 tbl. Na Odjel za ortopediju KB Split primljen je 12. 9. 2007. god., zbog artroze lijevoga koljena, uz značajne subjektivne tegobe, a sutradan mu je, u općoj anesteziji, ugrađena totalna cementirana endoproteza koljena. Kirurški je zahvat protekao uredno i trajao uobičajeno, 60 minuta. Nakon operacije bolesnik je boravio 24 sata u koronarnoj jedinici Klinike za unutarnje bolesti, priključen na monitor i pod stalnom kontrolom. Nakon što su prva 24 sata protekla uredno, sutradan je premješten na Odjel za ortopediju. 48 sati nakon operacije odstranjena je sukcijska drenaža i započeta fizikalna terapija. Bolesnik je izvrsno surađivao, opće stanje mu je bilo dobro, a lokalni nalaz koljena i zaraštavanje rane tekli su uredno. Nakon skidanja šavova (14. dan nakon operacije) bolesnik je otpušten s Odjela na nastavak fizikalne terapije stacionarno, još 2 tjedna. Nakon



Slike 2,3. *Funkcija koljena 10 mjeseci nakon ugradnje*
Figures 2,3. *Knee function 10 months after implantation*

3 mjeseca fleksija koljena je bila 130° (sl. 1), a i 10 mjeseci kasnije (sl. 2, 3).

Rasprava

Bolesnik je došao na Odjel za ortopediju zbog boli u lijevom koljenu, koja se pojačala posljednjih godinu dana. Bio je pokretan, po ravnome je hodao dosta dobro, ali je imao smetnje pri hodu po stubama te pri čučnju. Pitao je o mogućnosti ugradnje endoproteze koljena. Artroza koljena je bila indikacija za aloartroplastiku, ali presađeno srce nas je upozoravalo na moguće dodatne komplikacije. Ugradnja endoproteze koljena svakako spada u velike kirurške zahvate, a u ovakvih bolesnika povećani su rizici od infekcije zbog uzimanja imunosupresivnih lijekova. S obzirom na to da se operacija na takvom bolesniku radi prvi put u Hrvatskoj, bojali smo se eventualnih komplikacija i sa strane transplantiranog srca. Iako se u literaturi spominju moguće komplikacije, većina radova ipak poručuje da ovakvi bolesnici nisu u većem riziku od netransplantiranih bolesnika.[3,7] Zato smo se ipak odlučili za operaciju i započeli prijeoperacijsku pripremu. Ispitana je funkcija transplantiranog srca, eventualni znakovi odbacivanja ili infekcije, moguće komplikacije imunosupresivne terapije te moguće druge bolesti. Bolesnik nije imao dispneju i kongestivno srčano zatajenje, što bi upućivalo na značajnu koronarnu bolest srca ili odbacivanje presađenog srca. Srčana frekvencija je bila 70/min. Nije bilo ni znakova infekcije u organizmu, iako infekcija kod imunosupresivnih bolesnika može biti atipična, često bez temperature i leukocitoze.[8,9] Zbog moguće limfoproliferativne bolesti ili zbog promjena mekih tkiva uzrokovanih davanjem glukokortikoida bolesnici mogu imati smanjenu prohodnost dišnih putova. Naš je bolesnik imao urednu prohodnost dišnih putova. Imunosupresivna terapija uzrokuje anemiju, leukopeniju, trombocitopeniju, elektrolitski poremećaj i oštećenje bubrežne funkcije.[10] Naš je bolesnik imao leukopeniju (L=2,2) i trombocitopeniju (T=97) te oštećenje bubrežne funkcije (kreatinin 175 mikromol/l). Ostale pretrage su upućivale na dobru funkciju transplantiranog srca, bez prisutnosti infekcije i pridruženih bolesti. Bolesnik je večer prije operacije dobio niskomolekularni heparin sc., a 2 sata prije operacije ceftriakson 2 g iv. Primijenjen je standardni anesteziološki monitoring: pulsna oksimetrija, EKG monitoring za uočavanje ishemije i aritmije, kapnografija te mjerenje krvnog tlaka. Koža bolesnika s transplantiranim organom je vrlo osjetljiva, a kosti su osteoporotične te se mora oprezno postupati s flasterima, manšetom za automatsko (neinvazivno) mjerenje tlaka, kao i položajem bolesnika. Invazivni monitoring nije upotrijebljen zbog moguće infekcije, nego pažljivi monitoring neuromuskularne blokade s perifernim nervnim stimulatorom, jer ciklosporin produžava djelovanje nedepolarizirajućih neuromuskularnih relaksansa. U odsutnosti značajnih kardiorespiratornih, bubrežnih i jetrenih promjena nije bilo apsolutne kontraindikacije za bilo koju anesteziološku tehniku pa se može, kao sigurna metoda, uporabiti i opća i regionalna anestezija.[10,11] Osnovno za bilo koju tehniku je održavanje tlaka punjenja lijeve klijetke, jer transplantirano srce povećava minutni volumen srca (MV) primarno povećanjem udarnog volumena lijeve klijetke. Razlog je autonomna denervacija transplantiranog srca.[8] Kod svog smo se bolesnika odlučili za opću anesteziju (Propofol® 140 mg, Dormicum® 2,5 mg, Sufentanyl® 40 mikrograma, Norcuron® 8 mg, SEVOrane® 1%, N_2O/O_2 = 50%/50%). Naime nakon davanja 0,5 mg atropina srčana frekvencija je ostala nepromijenjena (70/min, RR=155/80 mmHg), a regionalnu anesteziju smo izbjegli zbog trombocitopenije. Kirurški je zahvat kao i obično rađen pod pneumatskom manšetom. Nakon 50 minuta, u kojem je vremenu ugrađena endoproteza, manšeta je skinuta i prije zatvaranja rane učinjena je hemostaza. Kod bolesnika s endoprotezom koljena 95% ukupnoga gubitka krvi kroz sukcijsku drenažu nastaje u prva 24 sata. Ono kod endoproteze koljena iznosi prosječno oko 1045 ml.[12] I kod našeg je bolesnika nakon otpuštanja manšete, uglavnom zbog krvarenja, ali i mogućeg djelovanja koštanog cementa, došlo do pada SpO_2 (91%) i RR-a (105/55 mmHg). Ordiniran je 10% HAES 500 ml iv. i transfuzija krvi i stanje se popravilo (SpO_2 99%, RR 150/70 mmHg). Kroz to vrijeme srčana frekvencija je bila nepromijenjena (70/min). Bolesnik je ukupno dobio 350 ml krvi, a na drenažu je izgubio oko 400 ml. Krv je pripremljena po posebnom programu za bolesnike s transplantiranim organom. Na kraju kirurškog zahvata antidot (atropin/prostigmin) nije dan zbog zadovoljavajuće respiratorne funkcije. Bolesnik je budan u operacijskoj dvorani i premješten u koronarnu jedinicu. On je tijekom zahvata dobio 1000 ml Ringerove otopine, 500 ml HES-a i započeta je transfuzija krvi. Nakon napuštanja operacijske dvorane nastavljena je transfuzija krvi (350 ml) te je tijekom boravka u koronarnoj jedinici (24 sata) dobio 1000 ml Ringerove otopine, 2×500 ml 5% glukoze (u svaku bocu 8 i.j. kristalnog inzulina). Bolesnik je dobivao postproceduralnu analgezijsku infuziju (Tramala 400 mg u 500 ml 0,9% NaCl + 2 amp Analgina od 5 ml uz protok 20 ml/h). Ni u poslijeoperacijskom tijeku ne registriraju se klinički simptomi kardijalne insuficijencije. Vrijednosti arterijskog tlaka bile su povišene do 170/110 mmHg, te se uz standardnu dosadašnju peroralnu terapiju, koja je uključivala imunosupresive (peroralni glukokortikoidi su zamijenjeni hidrokortizonom 100 mg iv. zbog moguće adrenalne insuficijencije) ordinira i parenteralna terapija urapidilom u kontinuiranoj infuziji s dozom održavanja prosječno 9 mg/sat, ceftriaksonom 2 mg jednokratno, furosemidom 3×20 mg iv (prvi poslijeoperacijski dan, a kasnije vraćen na prijeoperacijske doze 2×20 mg furosemida *per os*), Clexanom® 40 mg sc., Pantoprazolom® 2×20 mg te Actrapidom® prema razini glikemije. Nije registriran poremećaj srčanog ritma niti kondukcije. Saturacija kisikom bila je uredna. 24 sata nakon operacije bolesnik je premješten na Odjel za ortopediju. Laboratorijske vrijednosti krvi su bile: L=3,4; E=3,68; Hb=105; Htc=0,32; Tr=90, kreatinin 180 mikromol/l, K=4,5 mmol/l, Na=136 mmol/l. Ponovo je vraćen na Decortin® 7,5 mg, umjesto Hydrocortisona®. Antibiotik smo nastavili davati iv. ukupno 5 dana, dok u svim drugim slučajevima antibiotik dajemo ukupno 3 dana. Svakodnevno su kontrolirane vrijednosti ciklosporina i one su stalno bile u granicama normale (oko 160 ng/ml). Bolesnik je dobivao postproceduralnu analgezijsku infuziju (Tramala® 400 mg u 500 ml 0,9% NaCl + 2 amp Analgina® od 5 ml uz protok 20 ml/h). Četrnaesti dan nakon operacije bolesnik je napustio Odjel na nogama. Nakon 3 mjeseca funkcija koljena je 0–130°, a takva je i danas (sl. 1–3). Bolesnik se dobro osjeća, stalno uzima terapiju. Nakon operacije koljena u 2 navrata mu je rađena biopsija, stupanj odbacivanja je 1A.

U zaključku možemo reći da je kod svih kirurških zahvata pa i kod zahvata ugradnje endoproteze koljena u bolesnika s transplantiranim srcem potreban oprez zbog opisanih mogućih komplikacija, a one su: ubrzane aterosklerotske promjene na transplantiranom srcu, moguće bradiaritmije (sinusna bradikardija), tahiaritmije, srčani zastoj, ishemična bolest srca (akutni koronarni sindrom), srčano zatajivanje (akutno popuštanje lijeve klijetke), srčano odbacivanje te sklonost infekcijama osobito zbog imunosupresije.[13–15] Kod

ugradnje endoproteza zglobova inače u svih bolesnika aseptički su uvjeti na najvišem stupnju, a antibiotike dajemo redovito. Tako postupamo i kod bolesnika s transplantiranim srcem. Uz to je za takvog bolesnika nužna prijeoperacijska kontrola i obrada (kardiolog educiran za transplantacije srca) kako bi se planiranom kirurškom zahvatu pristupilo u optimalnom stanju, izbjegao rizik i postigla korist za bolesnika. Uz to što bolesnik više ne osjeća bol i ima bolju funkciju te mu je popravljena kvaliteta života, nestanak boli smanjuje medijatore u krvi (npr. cirkulirajući kateholamini) koji mogu loše djelovati na transplantirano srce, pa je i iz tog razloga ugradnja endoproteze koljena korisna za ovakvog bolesnika.[8] Naš je bolesnik dobro podnio operaciju a funkcija operiranog koljena je izvrsna. Naš rezultat podupire mišljenje i drugih autora da bolesnici s transplantiranim srcem, koji su na kroničnoj imunosupresivnoj terapiji, a koji su izloženi drugim zahvatima pa i ugradnji endoproteza ipak nisu u većem operacijskom riziku nego netransplantirani bolesnici.[3,4,7] Zato je i artroza koljena dobra indikacija za ugradnju endoproteze u bolesnika s transplantiranim srcem, jer je nakon dobre prijeoperacijske pripreme i pojačanog opreza to siguran zahvat, koji bolesniku popravlja kvalitetu života, ne ugrožavajući mu život.

LITERATURA

1. *Isono SS, Woolson ST, Schurman DJ.* Total joint arthroplasty for steroid-induced osteonecrosis in cardiac transplant patients. Clin Orthop Relat Res 1987;(217):201–8.
2. *Burton DS, Mochizuki RM, Halpern AA.* Total hip arthroplasty in the cardiac transplant patient. Clin Orthop Relat Res 1978;(130):186–90.
3. *Leon JL, Resines C, Zapra A.* Total hip arthroplasty in heart transplant patients. Acta Orthop Belg 2007;73;720–8.
4. *Mont M, Rifai A, Baumgarten KM, Sheldon M, Hungerford DS.* Total Knee Arthroplasty for Osteonecrosis. J Bone Joint Surg Am 2002; 84:599–603.
5. *Novicki P, Chaudhary H.* Total hip replacement in renal transplant patients. J BoneJoint Surg Br 2007;89;1561–6.
6. *Lieberman J, Roth K, Elsissy P, Dorey F, Kobashigawa J.* Simptomatic Osteonecrosis of the Hip and Knee After Cardiac Transplantation. J Arthroplasty 2009;23(1)90–6.
7. *Berman M, Ben Gal T, Kogan A i sur.* Outcome of unrelated surgical procedures among patients received heart transplants. Transplant Proc 2003;35(2)631–3.
8. *Miniati DN, Robbins RC, Reitz BA.* Heart and heart-lung transplantation. U: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, ur. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine, 6. izd. Philadelphia: WB Saunders; 2001, str. 615–34.
9. *Argenziano M, Goldstein DJ, Oz MC i sur.* Cardiac transplantation for end-stage heart disease. Cardiol Rev 1999;7:349–55.
10. *McGowan FX, Bailey PL.* Heart, lung and heart-lung transplantation. U: Cook DR, Davis PJ, ur. Anesthetic principles for organ transplantation. New York: Raven Press; 1994, str. 85–157.
11. *Hosenpud JD, Benett LE, Keck BM i sur.* The registry of the international society for heart and lung transplantation: seventheenth official report-2000. J Heart Lung Transplant 2000;19:909–31.
12. *Erceg M, Becić K.* Poslijeoperacijska drenaža nakon aloartroplastike kuka i koljena: odstranjivanje drenaže nakon 24 ili nakon 48 sati? Liječ Vjesn 2008;130:133–135.
13. *Sawasdiwipachai P, Laussen PC, McGowan FX, Smoot L, Casta A.* Cardiac arrest after neuromuscular blockade reversal in a heart transplant infant. Anesthesiology 2007;107(4):663–5.
14. *Backman SB, Gilron I, Robbins R.* Protamin-induced hypotension and bradycardia in a cardiac transplant patient. Can J Anaesth 1997;44(5 Pt 1):520–4.
15. *Littlewood KE.* The immunocompromised adult patient and surgery. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2008;22(3):585–609.

* * *

Vijesti
News

5. hrvatski kongres o Alzheimerovoj bolesti
s međunarodnim sudjelovanjem

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

Mjesto održavanja: Zadar, Hrvatska, 22.–25. rujna 2010.

Kongresni servis: Studio Hrg d.o.o., Hrvatske bratske zajednice 4, 10000 Zagreb,
gđa. Ljubica Grbić, dip.oec., Tel: +385 /0/1 6110 449, Fax: +385 /0/1 6110 452,
e-mail: kongres@studiohrg.hr, www.alzheimer2010.com

PRIKUPLJANJE KRVOTVORNIH MATIČNIH STANICA IZ PERIFERNE KRVI

PERIPHERAL BLOOD HEMATOPOIETIC STEM CELL COLLECTION

INES BOJANIĆ, SANJA MAZIĆ, BRANKA GOLUBIĆ ĆEPULIĆ*

Deskriptori: Transplantacija krvotvornih matičnih stanica iz periferne krvi; Mobilizacija krvotvornih matičnih stanica – metode; Stimulirajući čimbenik rasta granulocitnih kolonija; Leukafereza; Antigeni,CD34 – analiza

Sažetak. KMS prikupljene iz periferne krvi imaju brojne prednosti pred tradicionalnim izvorom KMS koštanom srži. Prikupljanje KMS iz periferne krvi postupkom leukafereze na staničnom separatoru je jednostavnije i sigurnije nego prikupljanje koštane srži. KMS se u perifernu krv mobiliziraju mijelosupresivnom kemoterapijom i/ili krvotvornim činiteljima rasta. U produktu leukafereze uz KMS nalaze se i usmjerene mijeloidne prastanice i stanice-preteče pa je hematološki oporavak brži. U bolesnika koji su mobilizirali mali broj stanica može se primijeniti leukafereza velikog volumena krvi (LVV) ili mobilizacijski agensi druge generacije (pegfilgrastim, antagonisti CXCR4-receptora). Standardno se ukupan volumen krvi obrađuje 2 do 3 puta, a kod LVV više od 3 puta. Prinos CD34+ stanica značajno je veći kod LVV. Nuspojave leukafereze su poremećaj elektrolita zbog primjene citrata (hipokalcemija) i povećan rizik od krvarenja zbog trombocitopenije i primjene heparina. Prikupljanje KMS i kontrola kvalitete transplantata KMS iz periferne krvi regulirani su nacionalnim i međunarodnim preporukama i standardima.

Descriptors: Peripheral blood stem cell transplantation; Hematopoietic stem cell mobilization – methods; Granulocyte colony-stimulating factor; Leukapheresis; Antigens,CD34 – analysis

Summary. Peripheral blood hematopoietic stem cells (PBSC) have numerous advatages in comparison with traditionaly used bone marrow. PBSC collection by leukapheresis procedure is simpler and better tolerated than bone marrow harvest. PBCS are mobilized by myelosupressive chemotherapy or/and hematopoietic growth factors. Leukapheresis product contains PBSC along with lineage commited progenitors and precursors which contribute to faster hematopoietic recovery. In »poor mobilizers« options are large-volume leukapheresis (LVL) procedure or second generation of mobilising agents (pegfilgrastim, CXCR4 receptor antagonists). Total blood volume is processed 2–3 times in standard procedure compared to more than 3 times in LVL. LVL yields significantly higher numbers of CD34+ cells. Adverse effects of leukapheresis are electrolyte disbalance (hypocalcemia) caused by citrat administration and risk of bleeding due to trobocytopenia and heparin administration. PBSC collection and product quality control are regulated by national and international standards and recommendations.

Liječ Vjesn 2009;131:315–323

Krvotvorna matična stanica (KMS) prva je otkrivena od matičnih stanica ljudskog organizma, do sada je najbolje upoznata te jedina od populacija matičnih stanica koja se primjenjuje u svakodnevnom kliničkom radu.[1] Ova zajednička ishodišna stanica ima sposobnost samoobnavljanja i diferencijacije u usmjerene prastanice mijelopoetskog i limfopoetskog sustava iz kojih procesima proliferacije i sazrijevanja nastaju sve funkcionalno zrele krvne stanice.[2] Iako je KMS primarno smještena u koštanoj srži gdje specifičan hematopoetski induktivni mikrookoliš regulira njezine funkcije,[3] ona ipak pokazuje značajnu pokretljivost. Kao odgovor na specifične signale KMS može izaći iz koštane srži u perifernu krv procesom koji se naziva mobilizacija ili ponovno ući u koštanu srž procesom udomljavanja.[4] Upravo zbog tih njezinih osobina već više od 25 godina uspješno se transplantira i rabi za liječenje kongenitalnih i stečenih malignih bolesti krvotvornog i imunosnog sustava, kao i nekih solidnih tumora. S obzirom na izbor davatelja razlikuje se transplantacija alogenih i autolognih KMS. Alogenom transplantacijom zamjenjuju se manje vrijedne KMS bolesnika zdravim stanicama srodnih ili nesrodnih davatelja. Transplantacija autolognih KMS metoda je liječenja pri kojoj se bolest eradicira visokim dozama kemoterapije i/ili zračenja, a pri tome nastalo ireverzibilno oštećenje koštane srži prevladava se infuzijom prethodno prikupljenih i zamrzavanjem očuvanih KMS bolesnika.

Danas se za potrebe transplantacije rabe tri izvora KMS, a to su koštana srž, periferna krv i krv iz pupkovine. Odluka o odabiru izvora KMS ovisi u prvom redu o osnovnoj bolesti i raspoloživosti davatelja KMS. Iako se funkcija koštane srži može obnoviti nakon transplantacije KMS iz sva tri izvora, poznato je da postoje brojne kvantitativne i kvalitativne razlike između transplantata prikupljenih iz različitih izvora KMS.[5] Tradicionalni izvor KMS je koštana srž koja danas sve više ustupa mjesto transplantatu prikupljenom iz periferne krvi. Izvješće *European Blood and Marrow Transplantation Group* (EBMT) o transplantaciji KMS u Europi

* **Zavod za transfuzijsku medicinu i staničnu terapiju, KBC Zagreb** (dr. sc. Ines Bojanić, dr. med.; mr. sc. Sanja Mazić, dr. med.; prim. mr. sc. Branka Golubić Ćepulić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. I. Bojanić, Zavod za transfuzijsku medicinu i staničnu terapiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb; e-mail: ibojanic@kbc-zagreb.hr

Primljeno 22. srpnja 2009., prihvaćeno 16. rujna 2009.

za 2007. godinu pokazalo je da se KMS prikupljene iz periferne krvi primjenjuju u 98% autolognih transplantacija i u 71% alogenih transplantacija. Brojni su razlozi za povećanu primjenu KMS iz periferne krvi. KMS se prikupljaju iz periferne krvi staničnim separatorom postupkom leukafereze koji je jednostavniji i sigurniji nego vađenje koštane srži. Kod bolesnika s koštanom srži zahvaćenom malignim stanicama, kao i s koštanom srži koja je fibrozirala zbog prethodnog zračenja područja zdjelice, prikupljanje KMS iz periferne krvi omogućuje prikupljanje transplantata zadovoljavajuće kvalitete. Prednost prikupljanja KMS iz periferne krvi je i u tome što se broj krvotvornih prastanica u perifernoj krvi može ciljano povećati *in vivo* postupkom mobilizacije primjenom mijelosupresivnih doza kemoterapije i/ili krvotvornih činitelja rasta.[6,7] Budući da se u produktu leukafereze uz KMS nalaze i usmjerene mijeloidne prastanice i stanice-preteče, oporavak funkcija koštane srži je brži nakon transplantacije KMS iz periferne krvi nego nakon transplantacije koštane srži, što je jedan od glavnih razloga da se danas i u slučaju kad je koštana srž bolesnika prihvatljiva za transplantaciju, prednost daje KMS prikupljenim iz periferne krvi.

Mobilizacija KMS u perifernu krv

KMS se u perifernoj krvi nalaze u značajno manjem broju nego u koštanoj srži.[8] Budući da se u uvjetima homeostaze u krvi nalazi manje od 0,05% CD34+ stanica,[9] pri uporabi periferne krvi kao izvora KMS za prikupljanje dovoljnog broja stanica potrebno je učiniti velik broj postupaka leukafereze ili povećati broj KMS u cirkulaciji. Poticanje izlaska KMS iz koštane srži u cirkulaciju naziva se mobilizacija. Kratkotrajan i prolazan porast broja KMS u krvi javlja se nakon fizičke aktivnosti, stresa izazvanog primjenom adrenokortikotropnog hormona, primjene endotoksina i sintetičkog polianiona dekstran sulfata.[10] Za potrebe transplantacije KMS se mobiliziraju mijelosupresivnom kemoterapijom i krvotvornim činiteljima rasta.

Mobilizacija KMS mijelosupresivnom kemoterapijom

O porastu broja KMS u perifernoj krvi 2 do 3 tjedna nakon primjene mijelosupresivne kemoterapije izvješteno je još 1976. godine.[11] Citotoksični lijekovi oštećuju stanice koštane srži, a kao reakcija na oštećenje preostale se KMS umnožavaju da bi obnovile koštanu srž. U ranoj fazi oporavka hematopoeze povećava se broj mijeloidnih prastanica i dolazi do izlaska KMS iz koštane srži u krv. Za mobilizaciju KMS rabe se različiti kemoterapijski protokoli ovisno o vrsti i stadiju osnovne bolesti, a najčešće ciklofosfamid u dozi od 4 do 7 g/m^2.[7]

Mobilizacija KMS krvotvornim činiteljima rasta

Godine 1988. opaženo je da citokini koji djeluju kao krvotvorni činitelji rasta povećavaju broj KMS u krvi bolesnika s malignim bolestima.[12] Za mobilizaciju se najčešće rabe činitelj stimulacije granulocitnih kolonija (engl. *granulocyte colony stimulating factor, G-CSF*) i činitelj stimulacije granulocitno-makrofagnih kolonija (engl. *granulocyte macrophage colony stimulating factor, GM-CSF*). Kod prikupljanja KMS G-CSF se u mobilizaciji pokazao učinkovitijim od GM-CSF-a. Eksperimentalno se za mobilizaciju primjenjuju i drugi citokini: trombopoetin, FLT 3-ligand, SCF (engl. *stem cell factor*), interleukin (IL)-8, IL-7, IL-3 te IL-12.[13]

U kliničkoj se praksi za mobilizaciju najčešće primjenjuje filgrastim (Neupogen®, Amgen Inc, Thousand Oaks, California, SAD), ljudski G-CSF proizveden rekombinantnom DNA-tehnologijom. Filgrastim proizvodi bakterija Escherichia coli u koju je ubačen gen za G-CSF. Njegova sigurnost i učinkovitost potvrđena je tijekom 20 godina primjene. U autolognih davatelja filgrastim se primjenjuje supkutano u dozi od 10 μg/kg/dan tijekom 5 dana sam ili u kombinaciji s mijelosupresivnom kemoterapijom. Porast KMS u perifernoj krvi veći je kada se kemoterapija kombinira s primjenom krvotvornih činitelja rasta.[6] Mobilizacijski protokoli s kemoterapijom i/ili činiteljima rasta povećavaju brojnost i heterogenost stanica te nakon primjene samo jedne metode mobilizacije broj CFU-GM i/ili CD34+ stanica poveća od 10 do 100 puta, a uz sinergistički učinak kombinirane primjene kemoterapije i G-CSF-a od 100 do 500 puta.[14] Krvotvorni činitelji rasta su omogućili mobilizaciju KMS u perifernu krv i kod zdravih davatelja. Filgrastim se u alogenih davatelja najčešće primjenjuje supkutano u dozi od 10 μg/kg/dan tijekom 4 do 5 dana.[15] Dnevna doza filgrastima primijenjena u dvije podijeljene doze rezultira većim prinosom KMS od jednokratne primjene kako u zdravih davatelja tako i u bolesnika.[13]

Tijekom primjene G-CSF-a u čak 80% davatelja javlja se blaga do umjerena bol u kostima, a opisane su i druge nuspojave: glavobolja, slabost, mučnina i povišenje temperature. Ove nuspojave ublažava peroralna primjena analgetika, obično paracetamola, a nestaju jedan do dva dana nakon posljednje injekcije G-CSF-a. Kod gotovo svih davatelja tijekom mobilizacije G-CSF-om dolazi do povećanja slezene. Sporadični slučajevi rupture povećane slezene opisani su i u bolesnika i u zdravih davatelja pa se u njih preporučuje ultrazvučno praćenje veličine slezene.[16] Dugotrajni učinak G-CSF-a na zdrave davatelje još nije u cijelosti poznat. Prema do sada dostupnim podacima, u zdravih davatelja koji su prije 1 do 9 godina primali G-CSF za mobilizaciju KMS nije opažen povećani rizik od nastanka leukemije.[17–19]

Mehanizam mobilizacije KMS

Sudbina KMS većinom je regulirana djelovanjem njezina neposrednog mikrookoliša. Agensi koji se zadnjih dvadesetak godina rabe za mobilizaciju KMS aktiviraju mijeloidne stanice na otpuštanje proteaza.[15] Oni direktno ili indirektno uzrokuju ekspanziju, aktivaciju i degranulaciju mijeloidnih stanica unutar koštane srži, a to dovodi do otpuštanja enzima elastaze, katepsina G i matriksne metaloproteinaze 9 iz neutrofilnih granula. Ove proteaze naizmjenično cijepaju i inaktiviraju kemokin CXCL12, njegov receptor CXCR4 i adhezijsku molekulu VCAM-1 te zato KMS mogu izaći iz koštane srži. Filgrastim stimulira ekspanziju i aktivaciju mijeloidnih i granulocitnih prastanica u koštanoj srži. Nakon nekoliko dana primjene povećava se broj zrelih granulocita u perifernoj krvi koji otpuštaju velik broj aktivnih neutrofilnih serinskih proteaza i uzrokuju mobilizaciju KMS. Primjena G-CSF ili kemoterapije smanjuje aktivnost inhibitora serinskih proteaza, npr. α 1-antitripsina (serpina 1), koji bi inače blokirali proteolitičku aktivnost elastaze i katepsina G otpuštenih iz neutrofila. Smanjena aktivnost inhibitora proteaza omogućuje nakupljanje ovih dviju serinskih proteaza u koštanoj srži u njihovu aktivnom obliku.

Činitelji koji utječu na uspjeh mobilizacije KMS

Mobilizacija KMS nije jednako uspješna kod svih osoba. Unatoč brojnim mobilizacijskim protokolima još uvijek u jednog dijela bolesnika nije moguće prikupiti dovoljan broj KMS. Bolesnici se smatraju »lošim« mobilizatorima ako je broj CD34+ stanica u perifernoj krvi manji od 20×10^6/L ili

je broj prikupljenih CD34+ stanica manji od 2×10^8/kg TT.[14] Kod kombinirane primjene kemoterapije i G-CSF-a 20 do 40% bolesnika su »loši« mobilizatori. Valja istaknuti da se i kod 5 do 10% zdravih davatelja ne uspije mobilizirati dovoljan broj CD34+ stanica. Kod zdravih davatelja su muški spol i mlađa životna dob povezani s većim prinosom CD34+ stanica.[9] U autolognoj transplantaciji na uspjeh mobilizacije utječu dijagnoza i stanje bolesti te vrsta i intenzitet liječenja koji su primijenjeni prije mobilizacije. Varijabilnost odgovora na primjenu mobilizacijskih agenasa vjerojatno je posljedica slabije aktivacije granulocita, manje količine proteaza, smanjenog broj KMS u koštanoj srži, kao i suboptimalnoga hematopoetskog mikrookoliša. Loša mobilizacija KMS opisana je u 17 do 81% bolesnika s akutnom mijeloičnom leukemijom.[9] Najvažniji prognostički činitelji za lošu mobilizaciju su broj prethodnih ciklusa kemoterapije, izloženost mijelotoksičnim lijekovima kao što su karmustin i melfalan te prethodno zračenje.[9] Kod bolesnika koji su prethodno primili velik broj (>6) ciklusa kemoterapije dolazi do kumulativnog oštećenja hematopoeze. Stoga prikupljanje KMS treba razmotriti u ranoj fazi liječenja prije nego što nastane oštećenje koštane srži. Prevladavanje problema »loših« mobilizatora izuzetno je važno i s ekonomskog gledišta jer su kod njih veći troškovi poslijetransplantacijske potpore. Pod time se razumijeva značajno duži boravak u bolnici, kao i eventualna potreba za dodatnim prikupljanjem koštane srži.

Mogućnosti za poboljšanje mobilizacije KMS

U bolesnika koji su u perifernu krv mobilizirali malen broj stanica mogu se primijeniti sljedeći postupci: 1. ponovljena mobilizacija istim ili intenzivnijim protokolom, 2. leukafereza velikog volumena krvi i 3. novi mobilizacijski agensi.[9]

Najjednostavnije je ponoviti mobilizaciju KMS G-CSF-om, prikupiti maksimalni mogući broj CD34+ stanica te bolesnika transplantirati produktima leukafereze prikupljenim tijekom obiju mobilizacija. Remobilizacija može biti uspješna u određenoj skupini bolesnika, ali je praćena dodatnim troškovima i morbiditetom. Analiza prikupljanja autolognih KMS u 269 bolesnika kod kojih se tijekom prve mobilizacije nije prikupio dovoljan broj CD34+ stanica pokazala je da je čak u 81,6% bolesnika i druga mobilizacija bila neuspješna. Kada su spojeni produkti prikupljeni tijekom obiju mobilizacija, 28,1% bolesnika još uvijek nije imalo transplantat.[15] Stoga se danas razmatra primjena druge generacije mobilizacijskih agenasa kao što su modificirani oblik G-CSF-a, antagonisti CXCR4 koji su usmjereni direktno na KMS te agensi koji povećanjem broja osteoblasta povećavaju i ukupan broj KMS u koštanoj srži.

Modificirani oblik G-CSF ima bolju bioraspoloživost i pridonosi davateljevoj udobnosti. Rekombinantni G-CSF koji proizvode bakterije jest neglikolizirani protein koji se relativno brzo uklanjanja iz plazme pa ga je potrebno primjenjivati dnevno u obliku injekcija. Da bi se usporilo njegovo uklanjanje iz plazme i povećala bioraspoloživost, rekombinantni G-CSF je pegiliran, tj. kemijski konjugiran s polietilen glikolom. Pegiliranjem filgrastima nastaje veća molekula od približno 39 kDa s poluživotom od oko 33 sata. Pegfilgrastim je pegilirani G-CSF (Neulasta®; Amgen Inc, Thousand Oaks, California, SAD) koji se primjenjuje u jednoj injekciji od 12 mg.[20] Istraživanja provedena na zdravim dobrovoljcima pokazala su da je jedna injekcija pegfilgrastima učinkovita u stimulaciji mobilizacije KMS. Štoviše, maksimalni broj KMS u perifernoj krvi je i 3 puta veći nego nakon dnevne primjene filgrastima, a i maksimalni se broj CD34+ stanica javlja jedan do dva dana ranije nego nakon dnevne primjene.

Antagonisti CXCR4-receptora novost su među mobilizacijskim agensima jer je njihovo djelovanje usmjereno direktno na samu KMS. Kemokinski receptor CXCR4 idealna je meta za direktnu mobilizaciju KMS, budući da je izražen na svim krvotvornim prekursorima i nužno je potreban za zadržavanje KMS u koštanoj srži. Od svih do sada identificiranih antagonista CXCR4-receptora, spoj AMD3100 (pleriksafor) jedini je već u kliničkoj primjeni.[15,21] Interakcija između CXCL12 i CXCR4 regulira udomljavanje i migraciju matičnih stanica, a AMD3100 reverzibilno inhibira vezanje CXCR4 s njegovim ligandom CXCL12 što uzrokuje mobilizaciju CD34+ stanice u perifernu krv. Primijenjen kao jedna supkutana injekcija, maksimalnu koncentraciju u plazmi doseže već za 30 do 60 minuta, dok mu je poluživot 3 sata. Prikupljanje CD34+ stanica jednako je učinkovito nakon mobilizacije jednom dozom AMD3100 (240 μg/kg), kao i nakon 5 dana primjene G-CSF-a. AMD3100 snažno sinergistički djeluje s G-CSF-om i primijenjen peti dan stimulacije G-CSF-om značajno povećava broj CD34+ stanica. Zanimljivo je da CD34+ stanice mobilizirane istodobnom primjenom G-CSF-a i AMD3100 u usporedbi s CD34+ stanicama mobiliziranim samo G-CSF-om pojačano izražavaju gene koji stanicu štite od apoptoze, reguliraju stanični ciklus, oštećenje DNA i transport kisika.[22]

Mobilizacijski agensi koji stimuliraju stvaranje kosti mogu povećati broj KMS u koštanoj srži i time pridonose mobilizaciji većeg broja KMS u perifernu krv, što potvrđuju istraživanja provedena u laboratorijskih životinja.[15, 23] Svakodnevna primjena paratiroidnog hormona (PTH) u miševa tijekom 5 tjedana povećala je aktivnost osteoblasta, stvaranje kosti i udvostručila je broj KMS mobiliziranih G-CSF-om.[24] Prva faza kliničkog ispitivanja PTH provedena je kod 20 bolesnika koji su prethodno primili velik broj ciklusa kemoterapije i koji su loše odgovorili na mobilizaciju G-CSF-om. Nakon 14 dana primjene PTH 40% bolesnika mobiliziralo je zadovoljavajući broj CD34+ stanica uz primjenu samo G-CSF-a.[25] Ovi rezulati upućuju na to da primjena agenasa koji povećavaju stvaranje kosti može zaštititi KMS od štetnog učinka uzastopnih ciklusa mijelosupresivne kemoterapije te obnoviti učinkovitost mobilizacije u autologniih davatelja.

Prikupljanje KMS iz periferne krvi postupkom leukafereze

KMS se iz periferne krvi prikupljaju staničnim separatorom postupkom leukafereze. Nakon svake leukafereze određuje se prikupljen broj CD34+ stanica i leukafereza se nastavlja sljedećih dana dok se ne skupi ciljni broj stanica. Koliki će broj leukafereza biti potreban za prikupljanje ciljnog broja stanica ovisi o stupnju mobilizacije KMS u perifernu krv, pravodobnom početku prikupljanja, kao i tehnici prikupljanja. Primjena učinkovite tehnike prikupljanja je važna jer utječe direktno na sveukupni broj CD34+ stanica u produktu, a time smanjuje broj potrebnih leukafereza, razdoblje primjene citokina i troškove prikupljanja.

Početak prikupljanja KMS

Do povećanja broja KMS u perifernoj krvi ne dolazi uvijek u isto vrijeme jer osobe različito reagiraju na mobliizaciju zbog učinka dobi, dijagnoze te vrste i trajanja prethodnog liječenja. Za odabir optimalnog vremena za poče-

tak prikupljanja nakon mobilizacije kemoterapijom i G-CSF-om u perifernoj se krvi prati broj leukocita i CD34+ stanica. Između broja CD34+ stanica u perifernoj krvi prije leukafereze i broja prikupljenih CD34+ stanica dokazana je dobra korelacija. Kad je u krvi broj leukocita veći od 1×10^9/L, treba odrediti i broj CD34+ stanica. Brojna su se istraživanja bavila pitanjem koji je najmanji broj CD34+ stanica u perifernoj krvi kada ima smisla započeti leukaferezu.[26] Danas se smatra da je najbolje započeti leukaferezu kada je broj CD34+ stanica u perifernoj krvi veći od 10×10^6/L.[14] Fabritiis i sur.[26] pokazali su da u bolesnika koji u krvi imaju $\geq20\times10^6$/L CD34+ stanica postoji značajna vjerojatnost da se jednim postupkom skupi ciljni broj CD34+ stanica, dok oni s $<20\times10^6$/L CD34+ stanica trebaju za to više od jedne leukafereze.

Stanični separatori

Stanični separatori koji se rabe za prikupljanje krvnih sastojaka kao što su trombociti, eritrociti i plazma mogu se rabiti i za prikupljanje KMS. Ovisno o vrsti stanica koje se žele prikupiti rabe se različiti kompjutorski programi koji nadziru rad separatora. Na tržištu se trenutačno nalazi nekoliko staničnih separatora različitih proizvođača koji se međusobno razlikuju po stupnju automatizacije, volumenu krvi koji se nalazi izvantjelesno u staničnom separatoru, učinkovitosti prikupljanja te gubitku eritrocita i trombocita tijekom prikupljanja. Stanični separatori izdvajaju ciljne skupine stanica raslojenih centrifugiranjem krvi.[14] Puna se krv tijekom diferencijalnog centrifugiranja raslojava u slojeve s obzirom na specifičnu gustoću krvnih sastojaka: eritrocite, granulocite, limfocite i monocite, trombocite te plazmu. Budući da se CD34+ stanice, koje veličinom odgovaraju manjim limfocitima, nalaze u frakciji limfocita i monocita, postupkom leukafereze se iz periferne krvi izdvajaju mononuklearne stanice, dok se ostale krvne stanice vraćaju bolesniku. Kako slojevi stanica nisu oštro razgraničeni, tijekom leukafereze se prikuplja i dio stanica s obje strane sloja mononuklearnih stanica. Hematokrit produkta se tijekom leukafereze održava u rasponu od 2 do 3%. Prikupljanje veće količine eritrocita tijekom leukafereze nije poželjno jer može u davatelja izazvati anemiju. Previše eritrocita u produktu leukafereze može tijekom reinfuzije transplantata u primatelja izazvati nuspojave. Budući da eritrociti nakon odmrzavanja hemoliziraju i oslobađaju slobodni hemoglobin u transplantat, infuzija veće količine slobodnog hemoglobina u primatelja može oštetiti funkciju bubrega. Tijekom leukafereze se uz mononuklearne stanice prikupljaju i trombociti. Važno je prikupiti što manje trombocita jer se na taj način u davatelja izbjegava nastanak trombocitopenije, kao i stvaranje ugrušaka u produktu leukafereze zbog prevelikog broja trombocita.

Venski pristup

Postupak leukafereze zahtijeva kontinuiran protok krvi kroz stanični separator od 50 do 100 mL/min. Ovakav protok krvi može se postići kroz periferne vene kubitalne regije ako su dovoljno široke za igle promjera 16 do 18 gaugea za uzimanje i najmanje 19 gaugea za vraćanje krvi. Preporuka je da se kada je moguće rabe periferne vene. Više od 60% bolesnika kod kojih se planira postupak leukafereze nema adekvatne periferne vene kojima bi bilo moguće ostvariti zadovoljavajući protok za pumpe staničnog separatora.[27] Oko 10% zdravih davatelja alogenih KMS zbog neadekvatnih perifernih vena također zahtijeva postavljanje centralnoga venskog katetera.[28] Centralni venski kateteri su jedino praktično rješenje za bolesnike s neodgovarajućim perifernim venama i najčešće se rabe posebni kateteri namijenjeni za hemodijalizu i aferezu. Kateteri za aferezu mogu biti jednoluminalni ili dvoluminalni. Oni omogućuju veći protok krvi jer imaju velik lumen veličine 12 Fr i debele čvrste stijenke kako ih negativni tlak koji stvara stanični separator tijekom uzimanja krvi ne bi slijepio. Čvrsta stijenka im je izrađena od poliuretana ili silikonske gume. Poliuretanski kateteri čvršći su i namijenjeni za primjenu u kraćem razdoblju do 3 tjedna iako se u pravilu vade već nakon završetka prikupljanja.[29] Kateteri proizvedeni od silikonske gume, budući da se mogu sigurno ostaviti na mjestu u dužem razdoblju, postavljaju se u slučajevima kad se isti kateter želi iskoristiti i za postupak prikupljanja KMS i tijekom transplantacije. Kateteri se mogu postaviti u venu supklaviju, unutarnju jugularnu ili pak u femoralnu venu. Svaki od navedenih položaja ima prednosti i nedostatke. Tako je primjerice prednost femoralnog katetera što se može brzo postaviti i ne zahtijeva radiološku kontrolu položaja. Njegovo postavljanje prati manji broj nuspojava, ali nedostatci su veći rizik od infekcije i ograničena pokretljivost bolesnika. Vena supklavija i unutarnja jugularna vena pogodne su za kateter za aferezu, iako tijekom postavljanja može nastati pneumotoraks ili hematotoraks. Prohodnost katetera se između postupaka leukafereze održava ispiranjem i konzerviranjem katetera otopinom heparina.[28]

Sprječavanje zgrušavanja tijekom leukafereze

Budući da je krv u staničnom separatoru izložena neendotelnim površinama, tijekom leukafereze dolazi do aktivacije sustava zgrušavanja krvi. Sprječavanje zgrušavanja krvi tijekom leukafereze važno je kako radi osiguranja sigurnosti davatelja tako i zbog kvalitete koncentrata KMS. Za sprječavanje zgrušavanja najčešće se rabi otopina citrata koji stvara nedisocirane komplekse kalcijeva citrata i inhibira agregaciju trombocita. ACD-A (engl. *Acid Citrate Dextrose Formula-A*) je sterilna je otopina limunske kiseline, natrijeva citrata i dekstroze. Tijekom prikupljanja, puna krv se pumpa u stanični separator uz ulazni protok od 50 do 100 mL/min i miješa se s ACD-om, najčešće u omjeru 12:1. Nedovoljna ili netočna primjena antikoagulansa tijekom postupka može aktivirati koagulaciju i uzrokovati pojavu ugrušaka tijekom postupka, i to kako u staničnom separatoru tako i u prikupljenom produktu. S druge strane, suvišak citrata u krvi bolesnika može uzrokovati simptome hipokalcemije zbog sniženja razine ioniziranog kalcija.

Volumen obrađene krvi i trajanje leukafereze

Danas postoje velike razlike među transplantacijskim centrima s obzirom na volumen obrađene krvi i trajanje postupka leukafereze. Standardno se ukupan volumen krvi obrađuje 2 do 3 puta, što iznosi od 8 do 12 L krvi, a postupak je ograničen na fiksno razdoblje od 3 ili 4 sata.[30] Leukaferezom velikog volumena krvi (LVV, engl. *large volume leukapheresis*) ukupan volumen krvi obradi se više od 3 puta, pa čak do 6 puta.[31,32] Obrada većeg volumena krvi u jednom postupku leukafereze može se postići na dva načina: produženjem trajanja postupka leukafereze ili pak povećanjem brzine ulaznog protoka krvi u stanični separator. Pri produženju leukafereze u obzir valja uzeti koliko je davatelj sposoban podnijeti dugotrajan postupak leukafereze. Tehničko unapređenje staničnih separatora omogućilo je povećanje brzine ulaznog protoka krvi, a time i obradu većeg volumena krvi davatelja u kraćem razdoblju. Radi sprječavanja zgrušavanja tijekom leukafereze obrađenoj se krvi

mora u odgovarajućem omjeru dodati antikoagulantna otopina ACD. Povećanje protoka krvi kroz stanični separator i obrada većeg volumena zahtijevaju primjenu i proporcionalno većeg volumena antikoagulantne otopine, što povećava rizik od nastanka hipokalcemije. Volumen antikoagulansa potreban za sprječavanje zgrušavanja tijekom LVV može se smanjiti ako se uz ACD primijeni i heparin.[33–35] Heparin je siguran antikoagulans koji se već niz godina rabi kao sredstvo za sprječavanje zgrušavanja u aparatima za izvantjelesnu cirkulaciju. Dodavanje heparina u otopinu ACD u omjeru 6 i.j. heparina na 1 mL ACD-A, omogućuje povećanje omjera ACD i pune krvi sa standardnih 1:12 na 1:24 i dvostruko povećanje brzine ulaznog protoka krvi. Udvostručenje brzine ulaznog protoka krvi u separator omogućuje obradu dvostruko većeg volumena krvi u istom razdoblju. Heparin je potrebno također dodati u vrećicu s produktom leukafereze.

Povećanje volumena obrađene krvi jedan je od načina za povećanje prinosa KMS. Važan razlog za obradu što većeg volumena krvi u jednoj leukaferezi je taj što je učinak mobilizacije prolazan i CD34+ stanice se u krvi nalaze u većem broju samo kratko vrijeme. Stoga se to vrijeme mora maksimalno iskoristiti jer se inače može propustiti optimalno vrijeme za prikupljanje. Istraživanja koja su uspoređivala rezultate obrade standardnog volumena u odnosu na veliki volumen krvi pokazala su da je prinos CD34+ stanica značajno veći kod primjene LVV nego kod standardne leukafereze.[34,36,37] Učinkovitost prikupljanja CD34+ stanica ne smanjuje se tijekom LVV.[31,32,38–41] Murea i sur. pokazali su da jedan postupak LVV omogućuje prikupljanje više od 2,5× 10^6/kg CD34+ stanica u 74% bolesnika. Kad se učini standardna leukafereza, tek se u 25% bolesnika skupi toliki broj stanica.[33] Istraživanja koja su pratila dinamiku promjene broja CD34+ stanica u perifernoj krvi pokazala su da tijekom leukafereze dolazi do značajnog smanjenja broja CD34+ stanica u perifernoj krvi na 41% od početne vrijednosti.[42] Tijekom leukafereze dolazi do većeg prinosa CD34+ stanica nego što se može očekivati s obzirom na broj prisutan u krvi prije početka leukafereze.[43, 44] Veći prinos KMS od očekivanoga objašnjen je dodatnom mobilizacijom KMS iz koštane srži tijekom afereze. Unatoč tomu što je broj CD34+ stanica u krvi najvažniji prognostički činitelj uspješnosti prikupljanja, i volumen krvi obrađen tijekom postupka pokazao se vrlo važnim za ukupan prinos leukafereze. Budući da postupak LVV omogućuje prikupljanje većeg broja CD34+ stanica nego standardna leukafereza, što pokazuju rezultati do sada provedenih istraživanja,[33,34,36,45] postupak LVV treba razmotriti kao metodu izbora u loših mobilizatora, jer se manji broj CD34+ stanica u krvi može djelomično kompenzirati produženjem trajanja postupka i povećanjem volumena obrađene krvi.[46] Kod bolesnika s multiplim mijelomom kod kojih treba prikupiti dovoljan broj KMS za dvije transplantacije također se preporučuje LVV.[47] Učinkovito i sigurno prikupljanje KMS postupkom LVV pridonosi udobnosti bolesnika, smanjuje nepotrebno izlaganje rizicima višekratnih leukafereza te smanjuje ekonomske troškove prikupljanja KMS, kao i troškove poslijetransplantacijske skrbi.

Prikupljanje KMS iz periferne krvi u djece

U djece se postupkom leukafereze mogu uspješno prikupiti KMS, ali pri tome valja obratiti pozornost na mogućnost pojave teškoća uzrokovanih pronalaženjem odgovarajućega venskog pristupa, hemodinamskim poremećajem zbog velikog volumena krvi djeteta u izvantjelesnoj cirkulaciji, metaboličkim promjenama uzrokovanim antikoagulantnom otopinom i suradnjom djeteta tijekom postupka koji traje više sati.[48]

Budući da su u djece krvne žile manjeg promjera, ovisno o veličini djeteta moraju se rabiti i različite vrste centralnih venskih katetera. Ako zbog veličine djeteta nije moguće postaviti dvoluminalni, tada jednoluminalne katetere odgovarajućeg promjera treba postaviti u dvije različite vene: npr. jedan u venu supklaviju, a drugi u femoralnu venu.

Jedan od glavnih ograničavajućih čimbenika za leukaferezu u djece je njihov mali ukupan volumen krvi.[48] Ovisno o vrsti staničnog separatora, u izvantjelesnoj cirkulaciji se tijekom leukafereze nalazi od 180 do 370 ml krvi bolesnika, a to može iznositi čak i do 40% ukupnog volumena krvi djeteta. Pomak bolesnikove krvi u izvantjelesnu cirkulaciju veći od 10 do 15% ukupnog volumena krvi uzrokuje hipovolemiju, hemodiluciju i hemodinamske promjene koje se mogu očitovati bljedoćom i znojenjem, hipotenzijom, tahikardijom pa čak i hipovolemičkim šokom. Hipovolemija i hemodilucija u djece mogu se spriječiti ako se set za prikupljanje staničnog separatora prije početka leukafereze ispuni imunohematološki podudarnim ozračenim koncentratom eritrocita sa smanjenim brojem leukocita. Ovaj je postupak obavezan u sve djece tjelesne težine manje od 25 kg, a neki ga autori preporučuju uvijek kada je volumen krvi u izvantjelesnoj cirkulaciji veći od 15%.[48]

Metaboličke promjene uzrokovane infuzijom citrata u djece su obično izraženije nego u odraslih jer djeca imaju manji kapacitet metaboliziranja citrata u jetri pa se mogu češće javiti simptomi hipokalcemije. Blaži klinički simptomi hipokalcemije u djece su nespecifični i često se prepoznaju tek kada dođe do pogoršanja. Primjena citrata kao antikoagulansa u djece zahtijeva osobito pažljiv nadzor tijekom leukafereze kako bi se na vrijeme prepoznali već i nespecifični simptomi kao što su bol u trbuhu i znojenje ili pak teži, kao što su poremećaj srčanog ritma ili hipotenzija.[48] Stoga je u djece tijekom leukafereze obavezna profilaktička primjena kontinuirane infuzije kalcija.[49] Iako se zbog svega navedenoga u djece može očekivati veći broj neželjenih reakcija nego u odraslih, većina njih se može spriječiti individualnim prilagođavanjem tehnike prikupljanja svakom djetetu.

Sigurnost prikupljanja KMS iz periferne krvi

Iako je prikupljanje KMS iz periferne krvi siguran postupak, ipak se može očekivati pojava neželjenih reakcija, od poremećaja elektrolita zbog primjene citrata pa do povećanog rizika od krvarenja zbog smanjenja broja trombocita i primjene heparina.

Nuspojave primjene citrata

Iako se tijekom leukafereze davatelju vraća citrirana krv, citrat ne uzrokuje sistemsko sprječavanje zgrušavanja jer se metabolizira i redistribuira u cirkulaciji. Citrat veže ioniziran kalcij, što uzrokuje prolazno sniženje vrijednosti ioniziranog kalcija u krvi. Hipokalcemija je dobro poznata nuspojava infuzije citrata i javlja se u 39[30] do 48% bolesnika.[50, 51] Pojava simptoma hipokalcemije proporcionalna je s količinom infundiranog ACD-a.[52] Simptomi toksičnosti citrata su parestezije, glavobolja, mučnina i obično imaju maleno kliničko značenje, ali ponekad mogu izazvati i značajan morbiditet. U djece se toksičnost citrata može, osim parestezijama i mučninom, očitovati nemirom, tahikardijom i hipotenzijom. Kod pojave simptoma hipokalcemije može se

smanjiti brzina protoka krvi kroz stanični separator i/ili intravenski primijeniti kalcij.[51] Kalcij glukonat se primjenjuje jako sporo u dozi od 5 mL tijekom 5 do 10 min. Ako simptomi hipokalcemije i nakon toga ustraju, potrebno je dodati još 5 mL kalcij glukonata do ukupno 20 mL.

Danas se smatra da zbog velike učestalosti pojavu simptoma hipokalcemije treba spriječiti profilaktičkom primjenom kalcija. Većina centara primjenjuje profilaktičku infuziju kalcija koja prema rezultatima istraživanja smanjuje incidenciju simptoma hipokalcemije od 65 do 90%.[50] Profilaktička infuzija kalcija može se primijeniti ili u fiksnoj dozi od 1,1 mg/kg/sat ili u dozi prilagođenoj volumenu infundiranog citrata, što iznosi 0,5 mg kalcija/mL ACD-A antikoagulantne otopine. Za djecu se profilaktički primjenjuju više doze kalcija nego u odraslih (0,6 mg kalcija/mL ACD-A).[53] Kod bolesnica s volumenom krvi manjim od 4500 mL obavezna je profilaktička primjena kalcija jer je kod njih i najveća učestalost simptoma hipokalcemije.[50,54]

Tijekom leukafereze opažene su i promjene drugih elektrolita, osobito magnezija i kalija. Sniženje vrijednosti ioniziranog magnezija tijekom leukafereze posljedica je stvaranja kompleksa magnezij–citrat.[50,55] Haddad i sur. su kod 30 zdravih davatelja proveli dvostruko slijepo istraživanje učinka kontinuirane infuzije magnezija.[56] Svi su davatelji primili kontinuiranu infuziju kalcija. Polovica davatelja je uz kalcij intravenski primila i magnezij (0,2 mg magnezija/mL ACD-A), a druga placebo. Vrijednosti magnezija u serumu su uz nadoknadu magnezija ostale unutar referentnog intervala. Međutim iv. primjena magnezija uz kontinuiranu infuziju kalcija nije smanjila ni učestalost ni težinu nuspojava u odnosu na skupinu koja je primala samo nadoknadu kalcija. Stoga se smatra da tijekom leukafereze nije potrebno rutinski primijeniti infuziju magnezija.

Nakon leukafereze dolazi do značajnog smanjenja vrijednosti kalija.[56] Akutna hipokalemija je obično posljedica pomaka kalija iz ekstracelularne u intracelularnu tekućinu, a jedan od činitelja koji uzrokuje taj pomak je alkaloza. Tijekom leukafereze dolazi do značajnog porasta pH krvi i suviška baza, što objašnjava popratno sniženje vrijednosti kalija.[56] Porast pH značajno korelira s količinom infundiranog ACD-A. Smatra se da je tijekom leukafereze peroralna nadoknada kalija dovoljna za korekciju hipokalemije i treba ju primijeniti u bolesnika koji prije leukafereze imaju niže vrijednosti kalija.

Nuspojave postupka leukafereze

Stanični separator uz mononuklearne stanice uvijek prikuplja i dio stanica iz sloja trombocita pa tijekom leukafereze dolazi do smanjenja broja trombocita. Ovisno o volumenu obrađene krvi broj trombocita se nakon leukafereze obično smanjuje za 40 do 50%.[52,56] Minimalni broj trombocita prije započinjanja leukafereze za bolesnike iznosi 30×10^9/L, a za zdrave davatelje 80×10^9/L.[57] Ako je broj trombocita manji od prihvatljivoga, bolesnik treba primiti transfuziju trombocita sa smanjenim brojem leukocita. Trombociti moraju biti ozračeni radi sprječavanja reakcije transplantata protiv primatelja izazvane transfuzijom.[58] U slučaju zdravog davatelja leukaferezu treba nastaviti tek nakon oporavka broja trombocita. Kod LVV se mora uzeti u obzir povećan rizik od krvarenja zbog primjene dvaju antikoagulansa.[42] Tijekom leukafereze ne očekuje se značajan gubitak eritrocita. Izuzetno rijetko može nastati gubitak eritrocita kad se na kraju postupka zbog tehničkih problema sa staničnim separatorom ne može isprati i vratiti krv iz separatora.

Na početku leukafereze kod većine bolesnika, a osobito kod onih manje tjelesne težine, dolazi do smanjenja tjelesne temperature zbog hlađenja krvi tijekom prolaska kroz cijevi staničnog separatora i infuzije otopina koje su sobne temperature. Hipotermija se može spriječiti primjenom grijača za krv. Zamijećeno je da se primjenom grijača za krv može smanjiti i učestalost simptoma hipokalcemije. Klinička i laboratorijska istraživanja su pokazala da hipotermija uzrokuje više metaboličkih poremećaja, a između ostalog i smanjuje razgradnju citrata te na taj način pridonosi štetnom učinku hipokalcemije.[59] Stoga je moguće da se grijanjem krvi i smanjenjem rizika od nastanka hipotermije smanjuje i rizik od pojave simptoma hipokalcemije posebice u bolesnika manje tjelesne težine.

Tijekom leukafereze mogu se javiti i neke druge nuspojave kao što su vazovagalne reakcije, bljedilo, dijaforeza, sinkopa i hipotenzija. Nuspojave venepunkcije su hematom, upala, ozljeda živca i punkcija arterije na mjestu uboda. Izuzetno rijetka komplikacija leukafereze je hemoliza koja se javlja zbog presavijanja cijevi seta kada na tom mjestu dolazi do mehaničke lize eritrocita. Iako teoretski postoji mogućnost nastanka i zračne embolije, stanični separatori su danas opremljeni alarmima koji otkrivaju zrak u cijevi kojom se krv vraća bolesniku i odmah zaustavljaju leukaferezu. U literaturi nema izvješća o slučajevima zračne embolije zbog leukafereze.

Kontrola kvalitete transplantata KMS iz periferne krvi

Neposredni ciljevi transplantacije KMS su potpuna obnova matičnih stanica u koštanoj srži te najbrži mogući hematološki oporavak neutrofila i trombocita uz što manji broj nuspojava i troškova liječenja koji prate citopenije. Ti se ciljevi mogu postići samo primjenom transplantata koji sadržava dovoljan broj KMS. U produktu leukafereze se uz mali broj (6%) »ranih« tj. neusmjerenih matičnih stanica nalazi heterogena mješavina ranih i kasnih usmjerenih prastanica koje su odgovorne za brži oporavak hematopoeze nakon transplantacije KMS iz periferne krvi.[14,60] Ubrzani oporavak hematopoeze prate značajno manja potreba za transfuzijskim liječenjem, manji broj epizoda sepse, manja primjena antibiotika, kao i kraći boravak u bolnici nakon transplantacije.

Provjera učinkovitosti i sigurnosti transplantata KMS iz periferne krvi regulirana je nacionalnim i međunarodnim preporukama i standardima.[61,62] Kvaliteta prikupljenog produkta KMS za obnovu hematopoeze od primarne je važnosti za svakoga pojedinog bolesnika. Nakon završenog postupka leukafereze uvijek se analizira kvaliteta prikupljenih stanica. Budući da za sada ne postoji općeprihvaćena metoda analize primitivne matične stanice, u praksi se kao indikatori broja KMS u produktu leukafereze rabe dva empirijski identificirana parametra: broj CD34+ stanica i broj kolonija u kratkotrajnoj kulturi stanica. Za ocjenu kvalitete transplantata ovi se pokazatelji izražavaju kao broj stanica po kilogramu tjelesne težine. Opće je prihvaćena primjena trenutačne (aktualne) tjelesne težine primatelja, ali razmatra se i primjena idealne tjelesne težine koja se izračunava formulom koja uključuje visinu i spol primatelja, budući da prema rezultatima više istraživanja bolje korelira s hematološkim oporavkom nakon autologne i alogene transplantacije.[63] Jednako je važna i sigurnost produkta leukafereze s obzirom na moguće mikrobiološko onečišćenje. Uz laboratorijsko ispitivanje kontrole kvalitete pripravka KMS obavezno se mora pratiti hematološki oporavak i klinički ishod

transplantacije, jer krajnja mjera kvalitete transplantata KMS jest brzina i trajnost oporavka funkcije koštane srži, kao i incidencija komplikacija povezanih s infuzijom produkta.

Brojnost krvnih stanica u produktu leukafereze

Broj stanica s jezgrom i mononuklearnih stanica daje prvu ocjenu kvalitete prikupljanja, a nužni su i za praćenje tehnike prikupljanja i ujednačenosti produkta. KMS se nalaze u populaciji prikupljenih mononuklearnih stanica, dok se granulociti, trombociti i eritrociti smatraju nepoželjnim u produktu leukafereze. Ako se prikupljanje ostalih stanica, u prvom redu trombocita i eritrocita ne smanji na minimum, kod bolesnika se mogu javiti trombocitopenija i anemija. Stanice koje su nepoželjne u produktu leukafereze mogu komplicirati obradu i zamrzavanje KMS, kao i povećati broj nuspojava kod transplantacije. Učinkovitost prikupljanja procjenjuje uspješnost izdvajanja željenih stanica iz krvi i treba biti dio trajnog programa osiguranja kvalitete u jedinici za aferezu.[64] Obvezatno je odrediti učinkovitost prikupljanja mononuklearnih i CD34+ stanica tijekom inicijalne evaluacije tehnike prikupljanja, kao i pri svakoj modifikaciji tehnike prikupljanja.

Imunofenotipizacija protočnom citometrijom

Biljeg CD34 izražen je na stanicama koje pokazuju sposobnost obnove svih krvnih loza *in vitro i in vivo*. Unutar odjeljka CD34+ stanica nalaze se primitivne KMS pa se ovaj biljeg danas rabi u procjeni kvalitete produkta leukafereze. Broj CD34+ stanica u perifernoj krvi i produktu leukafereze za potrebe transplantacije KMS određuje se imunofenotipizacijom stanica protočnim citometrom. Prednosti analize broja CD34+ stanica protočnom citometrijom jesu brzina dobivanja rezultata, osjetljivost i reproducibilnost.[65] Danas se primjenjuju dvije metode pri čemu se jedna oslanja na udio CD34+ stanica u leukocitima i podatke o broju leukocita s hematološkog brojača (engl. *double-platform*),[66] dok najnovija metodologija zahtijeva izračunavanje svih vrijednosti na samom protočnom citometru za što se rabe posebne baždarne kuglice (engl. *single-platform*).[67] Rezultat se izražava kao postotak CD34+ stanica u određenim leukocitnim odjeljcima periferne krvi ili produktu leukafereze, a najvažniji podatak jest postotak CD34+ stanica na ukupan broj leukocita. Minimalna doza CD34+ stanica u transplantatu KMS iz periferne krvi je 2×10^6/kg, dok je za optimalni hematološki oporavak potrebno 5×10^6 CD34+ stanica/kg TT.[14,68,69] Opisana je značajna linearna korelacija broja CD34+ stanica s oporavkom granulocita ili trombocita, ali i ovdje kao i kod broja CFU-GM-kolonija čini se da postoji prag broja CD34+ stanica iznad kojeg se ne može povećati brzina oporavka. Kod transplantata koji sadržava od 3 do 5×10^6 CD34+ stanica/kg TT medijan oporavka trombocita bio je 12 dana, a kod transplantata s 5×10^6 CD34+ stanica/kg TT medijan je bio 9 dana.[68,69] Daljnjim povećanjem broja transplantiranih stanica dodatno se ne skraćuje vrijeme potrebno za oporavak funkcije koštane srži.

Kratkotrajna stanična kultura KMS

Krvotvorne prastanice usmjerene u granulocitne (CFU-GM), eritroidne (BFU-E) ili primitivnije mješovite granulocitno/eritroidne prastanice (CFU-GEMM, CFU-Mix) mogu se identificirati metodom kratkotrajnog uzgoja stanica u polučvrstome mediju.[70] Minimalni broj CFU-GM u transplantatu KMS iz periferne krvi iznosi 10×10^4/kg, brzina oporavka raste s porastom broja kolonija, a plato se doseže pri 30 ili čak 50×10^4/kg.[14] Između broja CD34+ stanica i CFU-GM-kolonija postoji značajna korelacija.[64] Glavno ograničenje ove metode je što su rezultati dostupni tek nakon 14 dana i ne može se primijeniti za dnevnu evaluaciju rezultata prikupljanja.[64] Prednost je stanične kulture što dokazuje i biološku aktivnost KMS te se smatra da je riječ o parametru koji najbolje odražava kvalitetu transplantata, što potvrđuje i njegova dobra korelacija s brzinom oporavka hematopoeze.[64]

Ispitivanje vijabilnosti stanica

Vijabilnost stanica može se ispitati bojenjem tripanskim plavilom i protočnom citometrijom bojenjem propidijskim jodidom ili 7-amino-aktinomicinom D (7-AAD). Ispitivanje vijabilnosti stanica prikupljenih leukaferezom pokazuje visok udio vijabilnih stanica, i to u prosjeku 97,7±1,4%.[71]

Mikrobiološka analiza produkta leukafereze

Dobra laboratorijska praksa nalaže da svaki laboratorij ima organiziran program nadzora reagensa i tehnika prikupljanja te obrade produkta s ciljem otkrivanja odstupanja od aseptičnih tehnika i sprječavanja mikrobiološke kontaminacije. Važeći standardi i preporuke zahtijevaju provođenje bakterijske i mikološke kulture pripravka KMS kako nakon prikupljanja tako i nakon obrade.[61,62] Jedan od izvora mikrobiološke kontaminacije može biti kateter za aferezu koji se može inficirati tijekom upotrebe. Druga je mogućnost da se tijekom leukafereze skupi i mikroorganizam koji se već nalazi u krvi bolesnika. Kad je bolesnik febrilan, leukafereza se može započeti 24 sata nakon primjene antibiotika. U tom slučaju obvezatno je uz hemokulturu produkta afereze učiniti i hemokulturu bolesnikove krvi.[57] Mikrobiološki kontaminirani produkti ne moraju obvezatno biti uništeni, jer je poznato da infuzija kontaminiranog produkta ne uzrokuje uvijek infekciju u primatelja.[72] Odluku o postupku s mikrobiološki kontaminiranim produktom donosi bolesnikov liječnik nakon razmatranja vrste uzročnika i potencijalne koristi i rizika od primjene kontaminiranog produkta.

Analiza kontaminacije tumorskim stanicama

Smatra se da produkt leukafereze sadržava manji broj tumorskih stanica od transplantata koštane srži.[57] Važnost nalaza ovih stanica za ishod transplantacije KMS iz periferne krvi još nije razjašnjena i većina centara standardno ne analizira kontaminaciju tumorskim stanicama. Metode za određivanje tumorske kontaminacije produkta leukafereze trebale bi otkriti razinu kontaminacije od 1 tumorske stanice na 10^3 do 10^5 normalnih stanica ili manje. Ako su dostupne molekularne probe za jedinstvene DNA-sljedove tumorskih stanica, metodom lančane reakcije polimerazom u produktu leukafereze mogu se otkriti prikupljene tumorske stanice.[73]

Skrb za davatelje tijekom prikupljanja KMS iz periferne krvi

Postupak leukafereze ne zahtijeva hospitalizaciju i može se provoditi ambulantno. Davatelj treba biti nadziran tijekom cijelog postupka zbog moguće pojave neželjenih reakcija. Vitalni znakovi (krvni tlak i puls) trebaju biti zabilježeni na početku leukafereze te potom svakih 30 minuta tijekom prikupljanja, a davateljevo stanje treba nadzirati i nakon leukafereze zbog mogućnosti pojave trombocitopenije i anemije koje treba prije sljedećeg postupka leukafereze zbrinuti transfuzijskim liječenjem. Leukafereza se pokazala kao

učinkovit i unatoč blažim nuspojavama siguran postupak koji je i za autologne i alogene davatelje prihvaćen kao metoda izbora za prikupljanje transplantata KMS.

LITERATURA

1. *Bryder D, Rossi DJ, Weissman IL.* Hematopoietic stem cells: The paradigmatic tissue-specific stem cell. Am J Pathol 2006;169:338–46.
2. *Smith A.* A glossary for stem-cell biology. Nature 2006;441:1060.
3. *Yin T, Li L.* The stem cell niches in bone. J Clin Invest 2006;116: 1195–201.
4. *Morrison SJ, Spradling AC.* Stem cells and niches: mechanisms that promote stem cell maintenance throught life. Cell 2008;132:598–611.
5. *Gratwohl A, Baldomero H, Frauendorfer K i sur.* Results of the EBMT activity survey 2006 on haematopoietic stem cell transplantation: focus on the use of cord blood products. Bone Marrow Transplant 2008;41: 687–705.
6. *Socinski MA, Cannistra AS, Elias A i sur.* Granulocyte-macrophage colony stimulating factor expands the circulating hematopoietic progenitor cell compartment in humans. Lancet 1989;1:1194–8.
7. *To LB, Shepperd KM, Haylock DN i sur.* Single high doses of cyclophosphamide enable the collection of high numbers of hemopoietic stem cells from the peripheral blood. Exp Hematol 1990;18:442–7.
8. *McCarthy DM, Goldman JM.* Transfusion of circulating stem cells. Crit Rev Clin Lab Sci 1984;20:1–24.
9. *Moog R.* Management strategies for poor peripheral blood stem cell mobilization. Transfus Apher Sci 2008;38:229–36.
10. *van der Ham AC, Benner R, Vos O.* Mobilization of B and T lymphocytes and haematopoietic stem cells by polymethacrylic acid and dextran sulphate. Cell Tissue Kinet 1977;10:387–97.
11. *Richman CM, Weiner RS, Yankee RA.* Increase in circulating stem cells following chemotherapy in man. Blood 1976;47:1031–9.
12. *Herrmann F, Schulz G, Lindemann A i sur.* Hematopoietic responses in patients with advanced malignancy treated with recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor. J Clin Oncol 1989; 7:159–67.
13. *Filshie R.* Cytokines in haemopoietic progenitor mobilization for peripheal blood stem cell transplantation. Curr Pharm Design 2002;8: 379–94.
14. *Ciavarella D.* PBSC collection caracteristics. U: Kessinger A, McMannis J, ur. Practical considerations of apheresis in peripheral blood stem cell transplantation. Lakewood: COBE BCT; 1994, str.25–34.
15. *Levesque JP, Winkler I.* Mobilization of hematopoietic stem cell: state of the art. Curr Opin Organ Transplant 2008;13:53–8.
16. *Nuamah NM, Goker H, Kilic YA i sur.* Spontaneous splenic rupture in a healthy allogeneic donor of peripheral-blood stem cell following the administration of G-CSF. A case report and review of the literature. Haematologica 2006;91:26–8.
17. *Cavallaro AM, Lilley K, Majolini I i sur.* Three to six year follow-up of normal donors who received recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. Bone Marrow Transplant 2000;25:85–9.
18. *Rhodes B, Anderlini P.* Allogeneic peripheral blood stem cell collection as of 2008. Transfus Apher Sci 2008;38:219–27.
19. *Confer DL, Miller JP.* Long-term safety of filgrastim (rhG-CSF) administration. Br J Haematol 2007;137:77–8.
20. *Hill GR, Morris ES, Fuery M i sur.* Allogeneic stem cell transplantation with peripheral blood stem cells mobilized by pegylated G-CSF. Biol Blood Marrow Transplant 2006;12:603–7.
21. *Devine SM, Vij R, Rettig M i sur.* Rapid mobilization of functional donor hematopoietic cells without G-CSF using AMD3100, an antagonist of the CXCR4/SDF-1 interaction. Blood 2008;112:990–8.
22. *Fruehauf S, Seeger T, Maier P i sur.* The CXCR4 antagonist AMD3100 releases a subset of G-CSF primed peripheral blood progenitor cells with specific gene expression characteristics. Exp Hematol 2006;34: 1052–9.
23. *Katayama Y, Battista M, Kao WM i sur.* Signals from the symphathetic nervous system regulate hematopoietic stem cell egress from bone marrow. Cell 2006;124:407–21.
24. *Adams GB, Martin RP, Alley IR i sur.* Therapeutic targeting of a stem cell niche. Nat Biotechnol 2007;25:238–43.
25. *Ballen KK, Shpall EJ, Avigan D i sur.* Phase I trial of parathyroid hormone to facilitate stem cell mobilization. Biol Blood Marrow Transplant 2007;13:838–43.
26. *Fabritiis P, Gonzalez M, Meloni G i sur.* Monitoring of CD34+ cells during leukapheresis allows a single, successful collection of hemopoietic progenitors in patients with low numbers of circulating stem cells. Bone Marrow Transplant 1999;23:1229–36.
27. *Haire WD, Lieberman RP, Lund GB i sur.* Translumbar inferior vena cava catheters: safety and efficacy in peripheral blood stem cel transplantation. Transfusion 1990;30:511–5.
28. *Stephens L, Haire W, Tarantolo S i sur.* Normal saline versus heparin flush for maintaining central venous catheter patency during apheresis collection of peripheral blood stem cells (PBSC). Transfus Sci 1997; 18:187–93.
29. *Thompson L.* Central venous catheters for apheresis. J Clin Apheresis 1992;7:154–7.
30. *Reik RA, Noto TA, Fernandez HF.* Safety of large-volume leukapheresis for collection of peripheral blood progenitor cells. J Clin Apheresis 1997;12:10–3.
31. *Hillyer CD, Tiegerman KO, Berkman EM.* Increase in circulating colony-forming units-granulocyte-macrophage during large-volume leukapheresis: evaluation of a new cell separator. Transfusion 1991;31: 327–32.
32. *Malachowski ME, Comenzo RL, Hillyer CD i sur.* Large-volume leukapheresis for peripheral blood stem cell collection in patients with hematologic malignancies. Transfusion 1992;32:732–5.
33. *Murea S, Goldschmidt H, Hahn U i sur.* Successful collection and transplantation of peripheral blood stem cells in cancer patients using large-volume leukaphereses. J Clin Apheresis 1996;11:185–94.
34. *Humpe A, Riggert J, Munzel U i sur.* A prospective, randomized, sequential, crossover trial of large-volume versus normal-volume leukapheresis procedures: effect on progenitor cells and engraftment. Transfusion 1999;39:1120–7.
35. *Gorlin JB, Vamvakas EC, Cooke E i sur.* Large-volume leukapheresis in pediatric patients: processing more blood diminishes the apparent magnitude of intra-apheresis recruitment. Transfusion 1996;36:879–85.
36. *Gasová Z, Marinov I, Vodvárková S i sur.* PBPC collection techniques: standard versus large volume leukapheresis (LVL) in donors and in patients. Transfus Apher Sci 2005;32:167–76.
37. *Humpe A, Riggert J, Meineke I i sur.* A cell-kinetic model of CD34+ cell mobilization and harvest: development of a predictive algorithm for CD34+ cell yield in PBPC collections. Transfusion 2000;40:1363–70.
38. *Hillyer CD, Lackey DA 3rd, Hart KK i sur.* CD34+ progenitors and colony-forming units-granulocyte macrophage are recruited during large-volume leukapheresis and concentrated by counterflow centrifugal elutriation. Transfusion 1993;33:316–21.
39. *Hillyer CD, Swenson RB, Hart KK i sur.* Peripheral blood stem cell acquisition by large-volume leukapheresis in growth factor-stimulated and unstimulated rhesus monkeys: development of an animal model. Exp Hematol 1993;21:1455–9.
40. *Kobbe G, Soehngen D, Heyll A i sur.* Large volume leukapheresis maximizes the progenitor cell yield for allogeneic peripheral blood progenitor donation. J Hematother 1997;6:125–31.
41. *Bolin RB, Stewart DA, Cheney BA i sur.* Granulocyte progenitor cell (CFUC) harvest by continuous apheresis in dogs. Effects of blood volume and lithium on yields. Exp Hematol 1983;11:226–30.
42. *Bojko P, Scharifi M, Stössel K, Seeber S.* Comparison of processing four and five times the patients' blood volume during peripheral blood stem cell collection and analysis of CD34+38-and CD34+49d+ subsets during apheresis. J Cancer Res Clin Oncol 2002;128:19–28.
43. *Smolowicz AG, Villman K, Berlin G, Tidefelt U.* Kinetics of peripheral blood stem cell harvests during a single apheresis. Transfusion 1999; 39:403–9.
44. *Smolowicz AG, Villman K , Tidefelt U.* Large-volume apheresis for the harvest of peripheral blood progenitor cells for autologous transplantation. Transfusion 1997;37:188–92.
45. *Bojanić I, Golubić B, Plenković F i sur.* Influence of leukapheresis volume on the number of harvested peripheral blood hematopoietic progenitor cells. Abstract book of VIII European Congress of the International Society of Blood Transfusion, Istanbul 2003:P 206.
46. *Abrahamsen JF, Stamnesfet S, Liseth K i sur.* Large-volume leukapheresis yields more viable CD34+ cells and colony-forming units than normal-volume leukapheresis, especially in patients who mobilize low numbers of CD34+ cells. Transfusion 2005;45:248–53.
47. *Zubair AC, Rymer R, Young J i sur.* Multiple myeloma patients receiving large volume leukapheresis efficiently yield enough CD34+ cells to allow double transplants. J Clin Apheresis 2009;24:6–11.
48. *Diaz MA, Kanold J, Vincent MG i sur.* Using peripheral blood progenitor cells for transplantation in pediatric patients: a state-of-the-art review. Bone Marrow Transplant 2000;26:1291–8.
49. *Bojanić I, Golubić Ćepulić B, Rajić L i sur.* Osobitosti sakupljanja krvotvornih matičnih stanica iz periferne krvi u pedijatrijskih bolesnika. Liječ Vjesn 2006;128:43–8.
50. *Buchta C, Macher M, Bieglmayer C i sur.* Reduction of adverse reactions during autologous large-volume PBSC apheresis by continuous infusion of calcium-gluconate. Transfusion 2003;43:1615–21.
51. *Hester JP, Ayyar R.* Anticoagulation and electrolytes. J Clin Apheresis 1984;2:41–51.
52. *Bolan CD, Leitman SF.* Management of anticoagulation-associated toxicity during large-volume leukapheresis of peripheral blood stem cell donors. Blood 2002;99:1878.
53. *Haire W, Sniecinski I.* Venous access, anticoagulation and patient care during apheresis. U: Kessinger A, McMannis J, ur. Practical consideration of apheresis in peripheral blood stem cell transplantation. Lakewood: COBE BCT; 1994, str.11–24.

54. *Golubić Ćepulić B, Bojanić I, Plenković F i sur.* Adverse events in collection of peripheral blood hematopoietic progenitor cells during five year period. Bone Marrow Transplant 2000;25 (Supp l):S877.
55. *Bolan CD, Cecco SA, Wesley RA i sur.* Controlled study of citrate effects and response to i.v. calcium administration during allogeneic peripheral blood progenitor cell donation. Transfusion 2002;42:935–46.
56. *Humpe A, Riggert J, Munzel U, Köhler M.* A prospective, randomized, sequential crossover trial of large-volume versus normal-volume leukapheresis procedures: effects on serum electrolytes, platelet counts, and other coagulation measures. Transfusion 2000;40:368–74.
57. *Mechanic SA.* Mobilization and collection of peripheral blood progenitor cells. U: McLeod B, Price T, Weinstein R, ur. Apheresis: Principles and Practice, 2. izd. Bethesda: AABB Press; 2003, str. 503–30.
58. *Ruhl H, Bein G, Sachs UJ.* Transfusion associated graft-versus-host disease. Transfus Med Rev 2009;23:62–71.
59. *Dzik WH, Kirkley SA.* Citrate toxicity during massive blood transfusion. Transfus Med Rev 1988:76–94.
60. *Bender JG, Williams SF, Myers S i sur.* Characterization of chemotherapy mobilized peripheral blood progenitor cells for use in autologous stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 1992;10:281–5.
61. *Vodič za kvalitetu i sigurnost u transplantaciji organa, tkiva i stanica,* 3. izd. Europe NV: Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi; 2007, str. 56–58.
62. Standardi za prikupljanje, obradu i presađivanje hematopoetskih progenitorskih stanica, 2. izd. JACIE: 2005. www.jacie.org.
63. *Singh V, Krishnamurthy J, Duffey S i sur.* Actual or ideal body weight to calculate CD34+ cell dose in patients undergoing autologous hematopoietic SCT for myeloma? Bone Marrow Transplant 2009;43:301–5.
64. *Rowley S.* Analysis of collected product. U: Kessinger A, McMannis J, ur. Practical considerations of apheresis in peripheral blood stem cell transplantation, 1. izd. Lakewood: COBE BCT; 1994, str.35–51.
65. *Batinić D, Rnjak L, Dubravčić K.* Protočna citometrija u hematologiji. Pediatr Croat 2006;50:176–82.
66. *Sutherland DR, Anderson L, Keeney M i sur.* The ISHAGE guidelines for CD34+ cell determination by flow cytometry. International Society of Hematotherapy and Graft Engineering. J Hematother 1996;5:213–26.
67. *Keeney M, Chin-Yee I, Weir K i sur.* Single platform flow cytometric absolute CD34+ cell counts based on the ISHAGE gudielines. International Society of Hematotherapy and Graft Engineering. Cytometry 1998;34:61–70.
68. *Bender JG, To LB, Williams SF, Schwartzberg LS.* Defining a therapeutic dose of peripheral blood stem cells. J Hematother 1992;1:329–41.
69. *Schulman KA, Birch R, Zhen B i sur.* Effect of CD34+ cell dose on resource utilization in patients after high-dose chemotherapy with peripheral-blood stem-cell support. J Clin Oncol 1999;17:1227–33.
70. *Smalcelj R, Kusec V, Thune S, Petrovecki M.* Circulating hematopoietic progenitors are not altered in patients with post-transplant erythrocytosis. Haematologica 1998;83:948–9.
71. *Rowley SD, Yu J, Gooley T i sur.* Trafficking of CD34+ cells into the peripheral circulation during collection of peripheral blood stem cells by apheresis. Bone Marrow Transplant 2001;28:649–56.
72. *Golubić Ćepulić B, Bojanić I, Vukičević I i sur.* Quality control is essential for prevention of bacterial contamination of bone marrow and peripheral blood stem cell grafts. Vox Sang 2000;78 (Suppl. 1):S683.
73. *Moss TJ, Sanders DG, Lasky LC, Bostrom B.* Contamination of peripheral blood stem cell harvests by circulating neuroblastoma cell. Blood 1990;76:1879–89.

* * *

Vijesti
News

HRVATSKA PROLJETNA PEDIJATRIJSKA ŠKOLA



organizira

27. seminar
za liječnike i medicinske sestre

Split, 19.—23. travnja 2010.

Na programu ovogodišnjeg seminara su sljedeće teme:

1. Endokrinologija
2. Adolescentna medicina
3. Dječja stomatologija

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, Klinički bolnički centar Split, Spinčićeva 1, 21000 Split
Tel. 021/556-303; faks: 021/556-590
E-mail: krzelj@kbsplit.hr; www.kbsplit.hr/hpps.htm

Kotizacija: 800 kuna

Pregled
Review

NUSPOJAVE RADIOTERAPIJE U USNOJ ŠUPLJINI: DIJAGNOSTIKA, PREVENCIJA I TERAPIJSKE SMJERNICE

SIDE EFFECTS OF RADIOTHERAPY IN ORAL CAVITY: DIAGNOSIS, PREVENTION AND TREATMENT GUIDELINES

SAŠA BADŽEK, ILIJAN TOMAŠ, IVAN KRAJINA, KATARINA PUĆO, VESNA LESKO KELOVIĆ, ZDENKO KRAJINA, STJEPKO PLEŠTINA*

Deskriptori: Radijacijske ozljede – dijagnostika, liječenje, prevencija; Tumori glave i vrata – radioterapija; Osteoradionekroza – dijagnostika, liječenje, prevencija; Kserostomija – dijagnostika, liječenje, prevencija; Bolesti usta – dijagnostika, liječenje, prevencija; Zubni karijes – dijagnostika, liječenje, prevencija; Oralna higijena

Sažetak. Kako bi se komplikcije radioterapije izbjegle, ili kako bi se bar smanjila njihova učestalost, nužna je odgovarajuća priprema usne šupljine za radioterapiju. Posljednje terapijske smjernice govore o uporabi hiperbarične komore i dugovalnog ultrazvuka za stimulaciju rasta osteoblasta u prevenciji osteoradionekroze te kirurškom prijenosu submandibularnih žlijezda u submentalno područje s 99%-tnom uspješnošću prevencije kserostomije, pored tradicionalne terapije. Preventivne mjere su, naravno, najbolji izbor, s obzirom na to da se smanjuje potreba za kasnijim liječenjem komplikacija i trebale bi privući posebnu pažnju i liječnika i bolesnika. Budući da je potreban širok spektar preventivnih i kurativnih mjera, pojavljuje se potreba za sastavljanjem posebnih timova za skrb o bolesnicima nakon radioterapije, a koji bi trebali uključivati radioterapeuta, maksilofacijalnog kirurga uz suradnju stomatologa specijalista oralne medicine.

Descriptors: Radiation injuries – diagnosis, therapy, prevention and control; Head and neck neoplasms – radiotherapy; Osteoradionecrosis – diagnosis, therapy, prevention and control; Xerostomia – diagnosis, therapy, prevention and control; Mouth diseases – diagnosis, therapy, prevention and control; Dental caries – diagnosis, therapy, prevention and control; Oral hygiene

Summary. To avoid, or at least to reduce complications in patients who require head and neck radiotherapy, adequate oral cavity treatment is necessary before the therapy. Recent management guidelines speak of possibilities of preventing osteoradionecrosis with hyperbaric oxygen, using long-wave ultrasound in stimulating osteoblasts growth, and surgical transfer of submandibular salivary glands to submental area with 99% effectiveness in preventing xerostomia, besides traditional therapy. Preventive measures are naturally the best choice, since late complications treatment is not needed as often, and should draw special attention of physicians and patients. Since wide a spectrum of preventive and curative measures is required, the need exists for standard teams to look after the patients during and after radiotherapy, and which should include, besides radiotherapist, oral or maxillofacial surgeon in cooperation with oral medicine specialist.

Liječ Vjesn 2009;131:324–327

Uobičajena terapija malignih tumora čeljusti kombinacija je kirurškog i radioterapijskog pristupa (u obliku prijeoperativne i/ili postoperativne iradijacije).[1,2] Najčešće nuspojave koje nastaju radioterapijom područja glave i vrata su (tablica 1) smanjenje volumena sline (kserostomija),[3] razne bakterijske i gljivične infekcije, mukozitis (slika 1), dentalne komplikacije – karijes uzrokovan zračenjem,[4] oštećenje okusa, smanjenje prokrvljenosti tkiva, fibroza i atrofija tkiva, trizmus, pojava osteoradionekroze te patološke frakture.[3] Učinak zračenja često varira kod pojedinih bolesnika i ovisi o području, dozi, broju frakcija i vremenu zračenja.

Smanjenje volumena sline javlja se u bolesnika koji prime nižu dozu zračenja i kod kojih je zahvaćen manji broj žlijezda slinovnica, dok se izrazita kserostomija javlja kod pacijenata koji prime visoke doze zračenja na sve glavne žlijezde slinovnice. Kserostomija je osjećaj suhoće usne šupljine, i javlja se u više od tri četvrtine pacijenata u kojih se provodi radioterapija glave i vrata.[5] Kao posljedica kserostomije nastaje karijes na zubnom vratu, gljivične infekcije i disfagija. Naime, redukcija sline smanjuje prirodnu zaštitu usne šupljine i reducira pH-puferski kapacitet te usporava rekristalizaciju kristala hidroksiapatita i precipitaciju mineralnih iona, odnosno remineralizaciju zubne cakline. Takvi pacijenti imaju predispoziciju za razvoj tzv. radijacijskog karijesa. Kisela sredina, zbog pomanjkanja sline, pogoduje razvoju mikroorganizama roda Streptococcus (najčešće S. mutans i S. sanguis), Lactobacillus i Candida.

Mukozitis se može pojaviti u drugom tjednu nakon početka zračenja klasičnim frakcioniranjem (2 Gy na dan, pet puta na tjedan). Postupno se može pojačavati i trajati do dva ili tri tjedna nakon završetka terapije. Oštećena sluznica je edematozna kao rezultat hiperemije, zatim postaje ogoljena, ulcerirana i pokrivena fibrinskim eksudatom. Nelagoda i osjećaj žarenja, kao i ostali simptomi pojačavaju se krutom hranom.

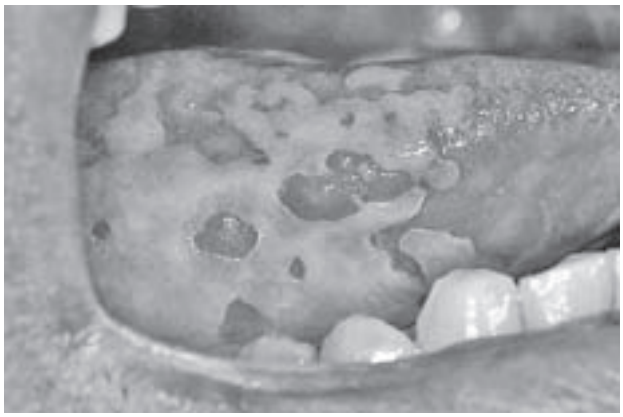
* **Klinika za onkologiju Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb** (Saša Badžek, dr. med.; Katarina Pućo, dr. med.; doc. dr. sc. Vesna Lesko Kelović, dr. med.; prof. dr. sc. Zdenko Krajina, dr. med.; prof. dr. sc. Stjepko Pleština, dr. med.), **Odjel za opću kliničku onkologiju, KB Osijek** (Ilijan Tomaš, dr. med.), **Privatna ordinacija** (Ivan Krajina, dr. stom.)

Adresa za dopisivanje: Dr. S. Badžek, Klinika za onkologiju KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: sbadzek@kbc-zagreb.hr

Primljeno 18. travnja 2008., prihvaćeno 17. ožujka 2009.

Tablica 1. *Nuspojave radioterapije u usnoj šupljini*
Table 1. *Side effects of radiotherapy in oral cavity*

Akutne/Acute	Kronične/Chronic
Mukozitis/Mucositis	Kserostomija/Xerostomia
Bakterijske i gljivične infekcije /Bacterial and fungal infections	Karijes/Caries
Kserostomija/Xerostomia	Nekroza mekih tkiva /Soft tissue necrosis
Oštećenje okusa /Taste impairment	Osteoradionekroza /Osteoradionecrosis
	Oštećenje okusa/Taste impairment
	Trizmus/Trismus
	Bakterijske i gljivične infekcije /Bacterial and fungal infections



Slika 1. *Oralni mukozitis nastao u tijeku radioterapije, bolne ulceracije djelomično prekrivene fibrinom (preuzeto iz Sciubba JJ, Goldenberg D, Lancet Oncol 2006;7:175–83)*
Figure 1. *Oral mucositis developed during radiotherapy, painful ulcerations partially covered with fibrin (from Sciubba JJ, Goldenberg D, Lancet Oncol 2006;7:175–83)*

Dva tjedna nakon početka radioterapije može se pojaviti i slabljenje okusa. Popravak okusa ovisi o dozi zračenja koje je primilo područje u kojem se nalaze receptori za okus, a zahvaćena su sva četiri okusa. Doza viša od 60 Gy može rezultirati trajnim gubitkom okusa. Osjet okusa se djelomično popravlja dvadeset do šezdeset dana nakon završetka radioterapije, a potpuni oporavak može se očekivati dva do četiri mjeseca nakon završetka zračenja.

Smanjenje prokrvljenosti, fibroza i hipoksija ozračenog tkiva također su posljedice radioterapije i mogu voditi smanjenju potencijala zacjeljenja u tom području. Ovi su procesi veoma važni uzevši u obzir mogućnost osteoradionekroze. Osteoradionekroza je poseban oblik osteomijelitisa (aseptična nekroza) koji se razvija osobito u pacijenata u kojih je iradijacija provedena nakon resekcije kosti.[2,6,7] Više je članaka objavljeno o učinku ionizirajućeg zračenja na ekspresiju citokina u osteoblastima te posljedičnom usporenju obnavljanja kosti. Usporenje rasta stanica posljedica je sniženja koncentracije čimbenika rasta tumora [*tumor growth factor beta 1* (TGF-beta1)] i čimbenika rasta vaskularnog endotela [*vascular endothelial growth factor* (VEGF)].[8,9] Javlja se u dva do tri posto pacijenata i može biti uzrokovana traumom ili infekcijom u zračenoj kosti, uključujući uznapredovali parodontitis. Učestalost i opseg osteoradionekroze ovise o dozi zračenja (pojavljuju se u pravilu kod doza zračenja viših od 60 Gy), polju zračenja, lokalizaciji i stadiju tumora te lošem dentalnom statusu. Klinički, prezentira se najčešće odebljanjem mekih tkiva i otvrdnućem prileže muskulature, što može izazvati sumnju na recidiv tumora.[10] S obzirom na to da je u velikom broju slučajeva asimptomatska, a kako bi se detektirala u što ranijem stadiju, treba obratiti posebnu pažnju na degenerativne promjene sluznice prilikom kliničkog pregleda nakon ozračivanja.[11]

Kod djece zbog zračenja može doći do nekompletne kalcifikacije, poremećaja u razvoju zubi, asimetričnog rasta lica i zarašćivanja šavova između kostiju. U koštanom dijelu parodonta dolazi do smanjenja osteoblastične i osteoklastične aktivnosti i reduciranja koštane srži.

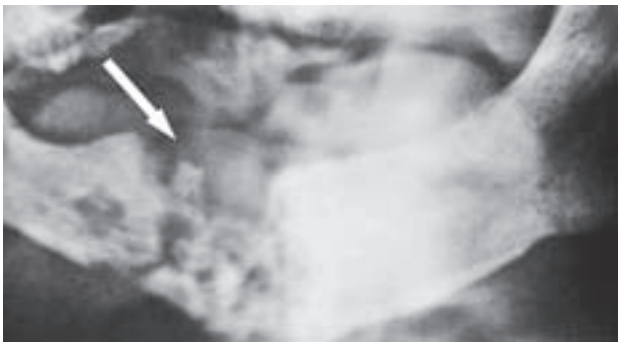
Dijagnostika

U svrhu izbjegavanja nuspojava zračenja, potrebno je provesti kompletan stomatološki pregled pacijenta te adekvatnu terapiju. Rastuća životna dob populacije i trend ljudi da održavaju vlastite zube te činjenica da većina bolesnika koji su alkoholičari i pušači slabo održava higijenu usne šupljine s jedne strane, i sve veći broj oboljelih od raka koji zahtijevaju radioterapiju uza sve nuspojave s druge, upućuju na to da stomatolozi trebaju biti sastavni dio tima za njegu i zdravlje te uklanjanje komplikacija kod pacijenata koji boluju od raka. Ciljevi takvog pregleda su identificiranje čimbenika rizika za nastajanje komplikacija (osobito onih koji mogu omesti zračenje, kao što je razvoj infekcije), izvesti nuždan tretman i prevenciju kako bi se smanjila mogućnost oralnih komplikacija za vrijeme i poslije zračenja te inicirati opširan program preventivne njege. Da bi efekt zaštite bio maksimalan, potrebno je adekvatno vrijeme za opskrbu i liječenje zuba i za zacjeljivanje rana nakon vađenja zubi ili drugih kirurških zahvata.

Za to je potreban stomatološki pregled odmah nakon dijagnosticiranja karcinoma ili barem tri tjedna prije početka zračenja. Pri pregledu valja utvrditi postoji li karijes, iritiranje oralne sluznice zbog postojanja nezbrinutih zuba (npr. oštrih ili grubih ispuna), postojanja supragingivalnog i subgingivalnog kamenca i sl. Važno je informirati pacijenta o pravilnom provođenju higijene usne šupljine za vrijeme i nakon provođenja radioterapije (mekana zubna četkica, zubni konac, pasta koja sadržava fluor, pomagala za ispiranje i dr.). Plan liječenja sastavlja se nakon detaljnog pregleda. U principu, osnovni su ciljevi održavanje što je više moguće zubi, prevencija potrebe vađenja zubi nakon radioterapije i prevencija akutnih komplikacija koje mogu nastati za vrijeme zračenja. Nekoliko je važnih čimbenika za donošenje odluke o vađenju ili očuvanju zubi prije primjene terapije. Oni uključuju pacijentovu motivaciju i sposobnost da se drži preventivnog režima. Pomanjkanje motivacije kod pacijenta vodi odluci za vađenje zubi. Također su od velike važnosti tip radijacijskog izlaganja, polje i doza. Kirurško se vađenje zubi obavlja u slučaju uznapredovalog karijesa s problematičnim parodontološkim statusom, proširene periapikalne lezije, u slučaju osrednje do uznapredovale parodontne bolesti (ako postoji značajnija klimavost zuba), zaostalih vrhova korijena koji nisu potpuno pokriveni alveolarnom kosti te, naravno, zubi koji su najbliži tumoru.

Adekvatno vrijeme za cijeljenje rane prije radioterapije je bitno s obzirom na to da je u svezi s razvojem osteoradionekroze. Vrijeme zarastanja od tri tjedna smatra se općenito dobrim i sigurnim. Fiksni ili mobilni nadomjesci ne smiju iritirati okolnu sluznicu te treba ukloniti kamenac i svaku mogućnost zadržavanja hrane.

Dijagnoza osteoradionekroze najjednostavnije se postavlja klasičnim radiološkim pretragama (slika 2), gdje se de-



Slika 2. *Radiološka snimka osteoradionekroze*
Figure 2. *X-ray of osteoradionecrosis*

tektira kao aseptična degeneracija koštanog tkiva, kao posljedica gubitka osteoblasta i osteoklasta. Jedna od danas općeprihvaćenih metoda za detekciju upalnih promjena jest scintigrafija. Trofazna scintigrafija kosti može se upotrijebiti i u dijagnostici osteoradionekroze. Scintigrafija je korisna metoda i za procjenu kolateralne cirkulacije i vaskularizacije koštanih transplantata.[5] Neki istraživači su pokazali da je u slučaju subakutne upale kosti supkliničkog tijeka bolje primijeniti imunoscintigrafiju anti-granulocitnim Fab'-fragmentima protutijela obilježenim Tc-99m (LeukoScan), s obzirom na to da je metoda osjetljivija u tim slučajevima.[12] Kako je često asimptomatska, a gotovo uvijek ju je moguće radiološki identificirati, neki istraživači pokušavaju osteoradionekrozu definirati kao radiološki dokaz nekroze kosti unutar ozračenog područja, u slučaju da je isključen recidiv tumora.[13]

Dijagnoza kserostomije postavlja se na temelju anamneze i kliničkog pregleda, a mogu se korisititi i nestimulirani i stimulirani kvantum salivacijski test, vitroadhezijski test te slikovne pretrage: sijalografija, scintigrafija, kompjuterizirana tomografija, ultrazvuk. Biopsija se uzima kako bi se utvrdilo je li gubitak parenhima trajan ili privremen.

Liječenje i prevencija

Hiposalivacija

Slina čini fiziološki medij usne šupljine i kao takva ima mnogobrojne funkcije u održavanju oralnog zdravlja. Zbog navedenoga svaki nedostatak sline treba nadoknaditi. Terapijske smjernice ovise o tome je li gubitak sline trajan ili privremen. Ako je oštećenje trajno, terapija je supstitucijska (mucilaginozna sredstva, uljevite solucije i umjetna slina), a ako je privremeno, rabe se citrati, mehanička stimulacija (žvakanje tvrde hrane), laser i pilokarpin.[14] Postupak kod hiposalivacije uključuje kombinaciju dviju strategija: stimuliranje preostalog kapaciteta salivarnih žlijezda i oslobađanje od isušenosti usta. Iskustvo većine pacijenata upućuje na potrebu pijenja ili ispiranja usta vodom, čajem i otopinom soli i $NaHCO_3$. Dodatni se postupci propisuju prema osobnoj procjeni pacijenta. Klinička procjena se donosi pri pregledu i razgovoru s pacijentom, a temelji se na stupnju hiposalivacije, izgleda oralne mukoze (suha, atrofična s fisurama), izgledu sline (viskozitet) i nivou pljuvačnog sekreta bez i nakon stimulacije. Danas postoji i mogućnost prevencije kserostomije u pacijenata kojima se namjerava provoditi radioterapija. Moguće je kirurški preseliti submandibilarnu žlijezdu u submentalno područje, pri čemu se postiže očuvanje funkcije žlijezda slinovnica u 99% slučajeva.[3]

Prevencija karijesa

Sama oralna higijena nije dovoljna zaštita od radijacijskog karijesa. Za njegovo sprečavanje potrebno je apliciranje fluora. Uz provođenje svih efektivnih higijenskih preventivnih mjera može se davati peroralni preparat natrij-fluorida (Fluonatril®, Belupo) ili se fluoridacija zubne cakline može postići primjenom fluoridnog želea (Aminofluorid®, Belupo). Kod pacijenata s mnogo metalnih ispuna ili fiksnih nadomjestaka koji su smješteni u polju zračenja mogu se napraviti nosači dvostruke debljine koji služe aplikaciji gela. Oni se moraju nositi za vrijeme izlaganja zračenju, kako bi se spriječilo oštećenje tkiva i lokalni mukozitis, osobito sluznice obraza.

Prevencija i terapija mukozitisa

Za vrijeme cijele terapije pacijenti moraju ispirati usta fiziološkom otopinom barem osam do deset puta na dan. Za prevenciju i liječenje mukozitisa rabi se kao najučinkovitije sredstvo bioadherentni oralni gel (Gelclair®, PharmaSwiss) koji umanjuje bol za 92% i olakšava gutanje u 87% bolesnika s mukozitisom ($p<0,005$).[15] Na svjetskom tržištu su za prevenciju mukozitisa dostupne i PTA pastile (polimiksin E, tobramicin, amfotericin B) koje selektivno eliminiraju gram-negativne bakterije iz flore usne šupljine za vrijeme radioterapije, a za smanjenje boli kod razvijenog mukozitisa suspenzija sukralfata (1 g/15 mL) (Venter®, Krka). Nažalost, potonja dva preparata nisu dostupna u Republici Hrvatskoj.

Prevencija trizmusa

Prevencija je važnija od samog liječenja. Čim radioterapija počne, pacijenti s povećanim rizikom od nastanka trizmusa trebaju svakodnevno vježbati (primjerice pravilno razvlačenje i maksimalno otvaranje čeljusti i sl.). Kod pedijatrijskih pacijenata rabe se za prevenciju dinamični otvarači koji se sastoje od opruga dizajniranih da razvlače mišiće.

Savjetovanje o prehrani

Ako je nazočna hiposalivacija, hrana mora biti u tekućem obliku ili se uzimati uz velike količine tekućine. Ako uza sve mjere gubitak tjelesne mase prijeđe jedan kilogram na tjedan, preporučuje se nadomjesna obogaćena prehrana. Kada se uoči gubitak mase za deset posto od one prije zračenja, i to tijekom trećeg ili četvrtog tjedna zračenja, to postaje indikacija za postavljanje nazogastrične sonde.

Terapija osteoradionekroze

Preporučene terapijske smjernice za razvijenu osteoradionekrozu su irigacija, antibiotici, hiperbarični kisik, ultrazvuk te kirurška terapija.[13,16]

Liječenje osteoradionekroze ovisi o ukupnom gubitku kosti. Za manje defekte preporučuje se nekirurški tretman kao prva linija terapije. Stomatolog treba očistiti područje sterilnom fiziološkom otopinom ili vodom, dati antibiotik širokog spektra i pažljivo pratiti stanje pacijenta. Ako se nakon nekoliko tjedana ne primijeti napredak ili pogorša pacijentovo stanje, preporučuje se kirurški zahvat.

Kirurški zahvati radikalne resekcije uz rekonstrukciju slobodnim režnjem daju zadovoljavajuće rezultate u estetskom i funkcionalnom smislu, a i osiguravaju dobro cijeljenje rane.[12]

Ako postoji kontraindikacija za kirurški zahvat, ili mala mogućnost cijeljenja rane nakon zahvata, pacijent se može poslati na terapiju u hiperbaričnu komoru. Hiperbarična komora inducira neovaskularizaciju i poboljšava oksigenaciju

tkiva, a samim time dovodi i do ubrzanog cijeljenja rane. Terapija hiperbaričnim kisikom dodatni je postupak u liječenju osteoradionekroze, koji može biti primijenjen i profilaktički, osobito u pacijenata koji su posebno ugroženi od razvoja osteoradionekroze, što je dokazano dinamičkim MRI-jem[18–20] (primjerice prijeoperativno,[21] prilikom ekstrakcije zuba[20]). Istraživanja su pokazala da terapija intermitentnim hiperbaričnim kisikom nema trajnog učinka na plućnu funkciju i može biti primijenjena i u pacijenata s reduciranim kapacitetom disanja.[23]

U današnje vrijeme, terapijski ultrazvuk pokazao se kao visoko učinkovita i jeftina metoda poticanja revaskularizacije i regeneracije oštećene kosti. Ako se primijene UZ valovi veće valne duljine, postiže se jači terapijski učinak, zbog jačeg prodora u oštećeno tkivo. U skladu s tim, preporučena frekvencija je 45 kHz, uz intenzitet 30 mW/cm^2.[14]

Zaključak

U svrhu izbjegavanja nuspojava radioterapije u usnoj šupljini potrebno je provesti adekvatnu pripremu usne šupljine za radioterapiju. Pored standardnih preventivnih mjera poput primjene natrij-fluorida, bioadherentnog gela i savjetovanja o prehrani, potrebno je provesti i kompletnu stomatološku obradu, kako bi se ustanovile eventualne promjene koje bi mogle kasnije utjecati na razvoj komplikacija.

Istražuje se učinak novih metoda za prevenciju osteoradionekroze poput terapije hiperbaričnim kisikom i ultrazvučnog poticanja rasta osteoblasta. Te metode imaju ulogu poboljšati regeneraciju kosti te tako smanjiti učestalost osteoradionekroze ili poboljšati njezino liječenje.

U prevenciji kserostomije u posljednje se vrijeme upotrebljava kirurški prijenos submandibularne žlijezde u submentalno područje kako bi bila zaštićena od utjecaja zračenja. Ovim se postupkom kserostomija može izbjeći u 99% slučajeva.

Iz navedenoga se može zaključiti da je nužno staviti naglasak na preventivne mjere i to dobro pojasniti bolesniku, s obzirom na to da se njihovom adekvatnom primjenom mogu izbjeći kasne komplikacije u potpunosti, jednako kao i njihovo mukotrpno liječenje.

Kako bi se osigurala maksimalna zaštita ovih bolesnika, potrebno je formiranje posebnih timova liječnika radioterapeuta, maksilofacijalnog ili oralnog kirurga i stomatologa specijalista oralne medicine.

LITERATURA

1. *Storey MR, Garden AS, Morrison WH, Eicher SA, Schechter NR, Ang KK.* Postoperative radiotherapy for malignant tumors of the submandibular gland. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;51(4):952–8.
2. *Nemeth Z, Somogyi A, Takacsy-Nagy Z, Barabas J, Nemeth G, Szabo G.* Possibilities of preventing osteoradionecrosis during complex therapy of tumors of the oral cavity. Pathol Oncol Res 2000;6(1):53–8.
3. *Mitchell MJ, Logan PM.* Radiation-induced changes in bone. Radiographics 1998;18(5):1125–36; quiz 1242–3.
4. *Andrews N, Griffiths C.* Dental complications of head and neck radiotherapy: Part 1. Aust Dent J 2001;46(2):88–94.
5. *Harada H, Takinami S, Makino S i sur.* Three-phase bone scintigraphy and viability of vascularized bone grafts for mandibular reconstruction. Int J Oral Maxillofac Surg 2000;29(4):280–4.
6. *Store G, Evensen J, Larheim TA.* Osteoradionecrosis of the mandible. Comparison of the effects of external beam irradiation and brachytherapy. Dentomaxillofac Radiol 2001;30(2):114–9.
7. *Vanderpuye V, Goldson A.* Osteoradionecrosis of the mandible. J Natl Med Assoc 2000;92(12):579–84.
8. *Dudziak ME, Saadeh PB, Mehrara BJ i sur.* The effects of ionizing radiation on osteoblast-like cells in vitro. Plast Reconstr Surg 2000;106(5): 1049–61.
9. *Gal TJ, Munoz-Antonia T, Muro-Cacho CA, Klotch DW.* Radiation effects on osteoblasts in vitro: a potential role in osteoradionecrosis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000;126(9):1124–8.
10. *Chong J, Hinckley LK, Ginsberg LE.* Masticator space abnormalities associated with mandibular osteoradionecrosis: MR and CT findings in five patients. Am J Neuroradiol 2000;21(1):175–8.
11. *Thorn JJ, Hansen HS, Specht L, Bastholt L.* Osteoradionecrosis of the jaws: clinical characteristics and relation to the field of irradiation. J Oral Maxillofac Surg 2000;58(10):1088–93.
12. *Kampen WU, Brenner W, Terheyden H, Bohuslavizki KH, Henze E.* Decisive diagnosis of infected mandibular osteoradionecrosis with a Tc-99m-labelled anti-granulocyte Fab'-fragment. Nuklearmedizin 1999; 38(7):309–11.
13. *Store G, Boysen M.* Mandibular osteoradionecrosis: clinical behaviour and diagnostic aspects. Clin Otolaryngol 2000;25(5):378–84.
14. *Reher P, Doan N, Bradnock B, Meghji S, Harris M.* Therapeutic ultrasound for osteoradionecrosis: an in vitro comparison between 1MHz and 45kHz machines. Eur J Cancer 1998;34(12):1962–8.
15. *Innocenti M, Mostacelli G, Lopez S.* Efficacy of gelclair in reducing pain in palliative care patients with oral lesions: preliminary findings from an open pilot study. J Pain Symptom Manage. 2002 Nov;24(5):456–7.
16. *Barker BF, Barker GJ.* Oral management of the patient with cancer in the head and neck region. J Calif Dent Assoc 2001;58(10):1088–93.
17. *Chang DW, Oh HK, Robb GL, Miller MJ.* Management of advanced mandibular osteoradionecrosis with free flap reconstruction. Head Neck 2001;23(10):830–5.
18. *Vuldiniabola S, Pirone C, Williamson J, Goss AN.* Hyperbaric oxygen in the therapeutic management of osteoradionecrosis of the facial bones. Int J Oral Maxillofac Surg 2000;29(6):435–8.
19. *D'Souza J, Goru J, Goru S, Brown J, Vaughan ED, Rogers SN.* The influence of hyperbaric oxygen on the outcome of patients treated for osteoradionecrosis: 8 year study. Int J Oral Maxillofac Surg Sep 2007; 36(9):783–7.
20. *Store G, Smith HJ, Larheim TA.* Dynamic MR imaging of mandibular osteoradionecrosis. Acta Radiol 2000;41(1):31–7.
21. *Vudiniabola S, Pirone C, Williamson J, Goss AN.* Hyperbaric oxygen in the prevention of osteoradionecrosis of the jaws. Aust Dent J 1999;44 (4):243–7.
22. *David LA, Sandor GK, Evans AW, Brown DH.* Hyperbaric oxygen therapy and mandibular osteoradionecrosis: a retrospective study and analysis of treatment outcomes. J Can Dent Assoc 2001;67(7):384.
23. *Pott F, Westergaard P, Mortensen J, Jansen EC.* Hyperbaric oxygen treatment and pulmonary function. Undersea Hyperb Med 1999;26(4): 225–8.

SMJERNICE HRVATSKOG DRUŠTVA ZA ŠTITNJAČU ZA RACIONALNU DIJAGNOSTIKU POREMEĆAJA FUNKCIJE ŠTITNJAČE

CROATIAN THYROID SOCIETY GUIDELINES FOR RATIONAL DETECTION OF THYROID DYSFUNCTION

ZVONKO KUSIĆ, TOMISLAV JUKIĆ, MAJA FRANCESCHI, NINA DABELIĆ, SANJA RONČEVIĆ, LJERKA LUKINAC, ŽELJKA LABAR, NEVEN MATEŠA, MILJENKO SOLTER, DAMIR DODIG, MIRKO KORŠIĆ, ZDENKA BENCE-ŽIGMAN*

Deskriptori: Bolesti štitnjače – dijagnoza; Testovi funkcije štitnjače; Hipertireoza – dijagnoza; Hipotireoza – dijagnoza; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Poremećaji funkcije štitnjače česti su u populaciji, osobito u žena, a dijagnostički postupci za utvrđivanje bolesti štitnjače danas se svrstavaju među najčešće izvođene pretrage. Mnoga društva za štitnjaču razvila su vlastite smjernice za dijagnostiku poremećaja funkcije štitnjače. Interdisciplinarni tim stručnjaka Hrvatskog društva za štitnjaču proučio je postojeće smjernice drugih društava za štitnjaču i relevantnu literaturu te poštujući našu tradiciju i kliničku praksu, razvio smjernice za racionalnu dijagnostiku poremećaja funkcije štitnjače; hipotireoze i hipertireoze. Svrha ovih smjernica je preporučiti valjan i racionalan pristup dijagnostici poremećaja funkcije štitnjače.

Descriptors: Thyroid diseases – diagnosis; Thyroid function tests; Hyperthyroidism – diagnosis; Hypothyroidism – diagnosis; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. Thyroid dysfunction is common in the population, especially in women, and thyroid diagnostic tests are among the most often used diagnostic procedures nowadays. Many thyroid societies developed guidelines for the detection of thyroid dysfunction. An interdisciplinary team of experts from the Croatian Thyroid Society studied guidelines of other thyroid societies and international publications, and according to our tradition and clinical practice developed guidelines for rational detection of thyroid dysfunction; hypothyroidism and hyperthyroidism. The aim of these guidelines is to recommend evidence-based and rational approach to the detection of thyroid dysfunction.

Liječ Vjesn 2009;131:328–338

Uvod

Uvođenjem visoko osjetljivih testova »treće generacije« za određivanje tireotropina (TSH) u serumu došlo je do značajne promjene u dijagnostici poremećaja funkcije štitnjače i uvođenja entiteta supkliničkih poremećaja funkcije štitnjače.[1] Danas su dostupni brojni laboratorijski testovi dijagnostike poremećaja funkcije štitnjače. Vrlo često se nepotrebno izvode pretrage obaju hormona štitnjače i/ili učestalo određuju tiroidna protutijela pa postoji potreba za uvođenjem racionalnosti u taj dio medicinske prakse.

Hrvatsko društvo za štitnjaču osnovano je 30. studenoga 2005. godine u Zagrebu. Prvi znanstveni simpozij Društva održan je 29. lipnja 2006. u Hrvatskoj akademiji znanosti i umjetnosti u Zagrebu i bio je posvećen donošenju smjernica i algoritama za dijagnostiku bolesti štitnjače. Sva slična društva u svijetu okušala su se na tom zadatku koji omogućuje bržu i efikasniju dijagnostiku i time bolju skrb za bolesnika. Dijagnostičke i terapijske smjernice za diferencirani karcinom štitnjače Hrvatskog društva za štitnjaču već su objavljene u Liječničkom vjesniku 2008. godine,[2] a one obuhvaćaju i dijagnostičke i terapijske smjernice kod čvora u štitnjači.

U izradi smjernica i algoritama za racionalnu dijagnostiku poremećaja funkcije štitnjače sudjelovali su vodeći hrvatski stručnjaci svih specijalnosti koji se bave područjem dijagnostike i liječenja bolesti štitnjače. Osnovana je radna skupina Hrvatskog društva za štitnjaču HLZ-a na čelu s akademikom Zvonkom Kusićem, predsjednikom Društva.

RADNA SKUPINA
HRVATSKOG DRUŠTVA ZA ŠTITNJAČU
ZA IZRADU SMJERNICA ZA RACIONALNU
DIJAGNOSTIKU BOLESTI ŠTITNJAČE

Zvonko Kusić,[1] **Tomislav Jukić,**[1] **Miljenko Solter,**[2] **Zdenka Bence-Žigman,**[3] **Mladen Belicza,**[4] **Boris Bonefačić,**[5] **Velimir Božikov,**[6] **Hrvoje Čupić,**[4] **Nina Dabelić,**[1] **Damir Dodig,**[3] **Danijel Došen,**[7] **Maja Franceschi,**[1] † **Mira Halbauer,**[3]

* **Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu, KB »Sestre milosrdnice«, Zagreb** (akademik Zvonko Kusić, dr. med.; dr. sc. Tomislav Jukić, dr. med.; prim. dr. sc. Maja Franceschi, dr. med.; Nina Dabelić, dr. med.; prim. dr. Sanja Rončević, dr. med.; dr. sc. Ljerka Lukinac, dr. med.; Željka Labar, dr. med.; prim. dr. sc. Neven Mateša, dr. med.), **Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, KB »Sestre milosrdnice«, Zagreb** (prof. dr. sc. Miljenko Solter, dr. med.), **Klinički zavod za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Damir Dodig, dr. med.; prim. dr. sc. Zdenka Bence-Žigman, dr. med.), **Zavod za endokrinologiju Klinike za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Mirko Koršić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Akademik Z. Kusić, Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu Kliničke bolnice »Sestre milosrdnice«, Vinogradska 29, 10000 Zagreb, e-mail: zvonko.kusic@zg.t-com.hr

Primljeno 20. srpnja 2009., prihvaćeno 28. srpnja 2009.

Ivan Karner,[8] **Anka Knežević-Obad,**[3] **Mirko Koršić,**[9] **Ljerka Lukinac,**[1] **Neven Mateša,**[1] **Ivan Mihaljević,**[8] **Marijan Petek,**[1] **Vlado Petric,**[10] **Drago Prgomet,**[11] **Ante Punda,**[12] **Sanja Rončević,**[1] **Vladimir Sarnavka,**[13] **Juraj Šmoje,**[8] **Aleksandar Smokvina,**[5] **† Ante Staničić,**[12] **Franjo Škreb,**[14] **Hrvojka Tomić-Brzac,**[3] **Milan Vrkljan,**[2] **Josip Žmire.**[15]

[1] Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«; [2] Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«; [3] Klinički zavod za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja, Klinički bolnički centar Zagreb; [4] Klinički zavod za patologiju »Ljudevit Jurak«, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«; [5] Odjel za nuklearnu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka; [6] Klinika za internu medicinu, Klinička bolnica Dubrava; [7] Služba za tumore glave i vrata Klinike za tumore, Zagreb**;** [8] Odjel za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja, Klinička bolnica Osijek; [9] Zavod za endokrinologiju Klinike za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta, Klinički bolnički centar Zagreb; [10] Klinika za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«; [11] Klinika za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata Medicinskog fakulteta, Klinički bolnički centar Zagreb; [12] Odjel za nuklearnu medicinu, Klinički bolnički centar Split; [13] Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta, Klinički bolnički centar Zagreb; [14] Zavod za nuklearnu medicinu, Klinička bolnica Dubrava; [15] Sveučilišna klinika »Vuk Vrhovac«

U tehničkoj potpori sudjelovali su *Josip Staničić, Marin Prpić* i *Jure Murgić* iz Klinike za onkologiju i nuklearnu medicinu Kliničke bolnice »Sestre milosrdnice«.

Radna je skupina proučila postojeće smjernice poznatih svjetskih društava za štitnjaču,[3–9] relevantnu literaturu, poštujući našu tradiciju i kliničku praksu te je održala više sastanaka s iscrpnim i korisnim raspravama. Smjernice je akademik Zvonko Kusić predstavio na Prvome znanstvenom simpoziju Društva 29. lipnja 2006. u Hrvatskoj akademiji znanosti i umjetnosti u Zagrebu.

Potom su Smjernice objavljene na stranici Hrvatskog društva za štitnjaču www.stitnjaca.org, za otvorenu raspravu i preporuke.

Ove smjernice su znanstveno utemeljena preporuka za optimalnu i racionalnu obradu bolesnika, a temelje se na kritički revidiranim i primjenjivim dokazima (»evidence based medicine«). Smjernice i algoritmi nisu namijenjeni kao rigidni standard; kod svakog bolesnika nuždan je individualni pristup dijagnostici bolesti štitnjače.

Racionalna primjena laboratorijskih testova funkcije štitnjače

Smjernice svih društava za štitnjaču[3–9] predlažu određivanje tireotropina (TSH) u serumu kao prvi test za otkrivanje poremećaja funkcije štitnjače. Određivanje TSH u serumu izvrstan je test probiranja na hipotireozu i hipertireozu, a u ambulantnim uvjetima najosjetljiviji test za otkrivanje blagog (supkliničkog) poremećaja funkcije štitnjače.[10] Ekonomski je opravdan u većini slučajeva kao što je probiranje ili otkrivanje poremećaja funkcije štitnjače u pojedinih bolesnika s nespecifičnim simptomima, anglosaksonski »case finding«.[3,7] Pouzdanost mjerenja TSH podrazumijeva intaktnu hipotalamo-pituitarnu os[11] i stabilno stanje štitnjače bez obzira na funkciju.[4] Tada je omjer TSH i slobodnog tiroksina (FT4) – TSH/FT4 obrnuto log/linearan,[12] pa male promjene FT4 uzrokuju višestruke promjene TSH. Zbog poboljšanja osjetljivosti i specifičnosti metoda određivanja TSH, indirektni pristup putem mjerenja TSH omogućava bolju osjetljivost otkrivanja poremećaja funkcije štitnjače u odnosu na FT4.[4] Tireotropin nije pod utjecajem promjene koncentracije specifičnih proteinskih nosača hormona štitnjače u krvotoku.

Ako je TSH u granicama normale, bolesnik je u eutireozi i nije potrebno daljnje određivanje hormona štitnjače. Povišena vrijednost TSH upućuje na hipotireozu pa je potrebno dodatno odrediti ukupni tiroksin (T4) ili slobodni tiroksin (FT4) radi utvrđivanja radi li se o klinički manifestnoj ili supkliničkoj hipotireozi. Niska (suprimirana) vrijednost TSH zahtijeva određivanje FT4 (T4) i slobodnog trijodtironina (FT3) ili ukupnog trijodtironina (T3) radi obrade hipertireoze.

U stanjima koja utječu na promjenu specifičnih proteinskih nosača procjena slobodnih hormona štitnjače pouzdanija je od određivanja ukupnih hormona štitnjače. Stanja koja mijenjaju koncentraciju globulina koji vežu tiroksin (TBG, od engleski thyroxine-binding globulin) prikazana su na tablici 1. U praksi najčešće susrećemo uzimanje kontraceptiva, estrogena ili stanje trudnoće. Tada je povišena razina ukupnih hormona štitnjače zbog povišene razine TBG-a, a ne zbog poremećaja funkcije štitnjače. Promjene koncentracije specifičnih proteinskih nosača mijenjaju ukupne hormone štitnjače, ali ne utječu na promjenu funkcije štitnjače, odnosno razinu slobodnih hormona štitnjače.

Tablica 1. *Stanja koja uzrokuju promjenu koncentracije globulina koji veže tiroksin u krvotoku*

Table 1. *Conditions that alter concentration of thyroxine-binding globulin in the circulation*

Povećavaju / Increase	Smanjuju / Decrease
Oralni kontraceptivi / Oral contraceptives	Testosteron / Testosterone
Trudnoća / Pregnancy	Kortikosteroidi / Corticosteroids
Estrogeni / Estrogens	Teška bolest / Severe illness
Zarazni hepatitis/ Infectious hepatitis	Ciroza / Cirrhosis
Kronični aktivni hepatitis / Chronic active hepatitis	Nefrotski sindrom / Nephrotic syndrome
Nasljedni / Inherited	Nasljedni / Inherited

Međutim, današnje laboratorijske metode određivanja slobodnih hormona štitnjače zapravo donose procjenu slobodnih hormona štitnjače i nisu potpuno neovisne o promjeni koncentracije specifičnih proteinskih nosača, ali su dijagnostički pouzdanije od određivanja ukupnih hormona u uvjetima poremećene koncentracije TBG-a.[4] Jedino tehnike koje se temelje na fizičkom odvajanju slobodnog od ukupnog hormona kao što su ekvilibrijska dijaliza, ultrafiltracija ili gel-filtracija izravno mjere FT4 i FT3, ali su složene i skupe za rutinsku primjenu.[4]

Lijekovi poput furosemida, salicilata, karbamazepina i fenitoina[4,13,14] te posebno heparin[4,15,16] kompetitivno inhibiraju vezanje hormona štitnjače na proteinske nosače u uzorku i akutno povisuju udio FT4 i FT3. U tim slučajevima dolazi do lažnog povišenja slobodne frakcije hormona štitnjače.[14] Heparin indukcijom lipoprotein lipaze dovodi do povišenja slobodnih masnih kiselina u serumu koje su inhibitori vezanja hormona štitnjače na proteinske nosače.[15,16]

U slučaju neodgovarajućeg nalaza FT4, u odnosu na kliničku sliku i nalaz TSH, potrebno je odrediti T4, jer pogreške rijetko djeluju na oba sustava u istom smjeru, ali vrijedi i obrnuti princip.

Određivanje T4 (FT4) pouzdaniji je pokazatelj funkcije štitnjače u odnosu na TSH 2–3 mjeseca nakon početka liječenja hipertireoze tireostaticima ili jodom-131 ili 2–3 mjeseca nakon početka liječenja hipotireoze.[4] U navedenim okolnostima serumski T4 (FT4) normalizira se ranije nego TSH. Najmanje 6–12 tjedana potrebno je za prilagodbu pituitarne sekrecije TSH novoj serumskoj razini hormona štitnjače.[17]

U bolesnika u kojih nije postignut adekvatan učinak nadomjesnim liječenjem L-tiroksinom (L-T4) potrebno je odrediti T4 (FT4) i TSH. To uključuje i bolesnike sa sumnjom na neredovito uzimanje L-T4.

U teško oboljelih često nalazimo patološke testove funkcije štitnjače uz odsutnost poremećaja funkcije štitnjače,[4] a to stanje nazivamo netireoidna bolest štitnjače.[18] Najčešće se javlja u bolesnika hospitaliziranih u jedinicama intenzivne njege. Često nalazimo snižene vrijednosti hormona štitnjače. U akutno oboljelih TSH može biti suprimiran, a u fazi oporavka blago povišen. Zbog toga je specifičnost određivanja TSH u hospitaliziranih bolesnika manja, osobito ako uzimaju glukokortikoide[19,20] u visokim dozama ili dopamin[21] jer oba lijeka inhibiraju lučenje TSH. Istodobno određivanje T4 i TSH preporučuje se u teško oboljelih radi otkrivanja poremećaja funkcije štitnjače, jer metode procjene FT4 nisu pouzdane u navedenim okolnostima.[4] Ako su vrijednosti T4 i TSH usklađene, npr. visok TSH uz nizak T4, tada se radi o poremećaju funkcije štitnjače, u navedenom slučaju o primarnoj hipotireozi, ali ako vrijednosti T4 i TSH nisu usklađene, tada se najvjerojatnije radi o netireoidnoj bolesti štitnjače.

Određivanje T3 (FT3) rjeđe se primjenjuje u rutinskoj praksi. Zbog povećane pretvorbe FT4 u FT3 u stanju hipotireoze, T3 (FT3) u bolesnika u hipotireozi ostaje dugo u granicama normale i snižen je jedino u dugotrajnoj teškoj hipotireozi. Zbog toga određivanje T3 (FT3) ima malenu osjetljivost u otkrivanju hipotireoze i rutinski se ne primjenjuje.

U bolesnika u hipertireozi potrebno je uz T4 (FT4) odrediti i T3 (FT3). Određivanje T3 (FT3) važno je u dijagnostici i praćenju odgovora na liječenje Gravesove (Basedowljeve) hipertireoze, ali i u dijagnostici toksičnog adenoma i multinodularne toksične guše jer je u navednim poremećajima povišen T3 (FT3) često prvi znak hiperfunkcije. Često je povišen T3 (FT3) prvi znak recidiva autoimune Gravesove hipertireoze. Nadalje, povišen T3 (FT3) nalazimo kod tireotropinoma i sindroma rezistencije na hormone štitnjače. Povišen ili paradoksalno normalan T3 upućuje na hipertireozu u netireoidnim bolestima.

Protutijela na tireoidnu peroksidazu (TPO) i/ili protutijela na tireoglobulin (TGA) čest su nalaz u bolesnika s autoimunim poremećajem štitnjače, ali u pojedinih bolesnika mogu biti i negativna. Protutijela na TPO su često pozitivna u bolesnika koji imaju Hashimotov ili atrofični tiroiditis i njihova pojava obično prethodi poremećaju funkcije štitnjače. Nađeno je da 4,3% bolesnika s blago povišenim TSH i pozitivnim TPO prijeđe godišnje u hipotireozu za razliku od 2,6% bolesnika s negativnim TPO.[22] Pozitivan nalaz TPO može pomoći pri odluci u liječenju graničnih slučajeva.[23,24] Pozitivna TPO su rizični čimbenik razvoja hipotireoze u bolesnika koji uzimaju amiodaron, interferon ili litij,[4] razvoja hipotireoze tijekom trudnoće[24,25] i nakon postpartalnog tiroiditisa.[26] Nađena je povezanost pobačaja i neuspjeha fertilizacije *in vitro* s pozitivnim TPO.[24,27]

Protutijela na TSH-receptor specifična su za Gravesovu bolest. Mogu potvrditi etiologiju hipertireoze u klinički nejasnim slučajevima. Visoka protutijela na TSH-receptor znače rizik od pogoršanja oftalmopatije nakon liječenja Gravesove hipertireoze jodom-131.[28] Međutim, njihova je najveća praktična vrijednost u predviđanju relapsa Gravesove hipertireoze nakon završetka liječenja tireostaticima.[29] Određivanje TSH-receptorskih protutijela u praćenju medikamentnog liječenja Graveove hipertireoze ne preporučuje se.[30]

Smjernice za racionalnu dijagnostiku hipotireoze

Hipotireoza je stanje hipometabolizma zbog smanjene funkcije štitnjače ili točnije izostanak učinka hormona štitnjače u stanicama. Hipotireoza je najčešći poremećaj funkcije štitnjače uz prevalenciju 1–2% u žena i 0,2% u muškaraca,[22], a prevalencija supkliničke hipotireoze iznosi čak 5–20% u starijih žena.[24,31–36]

Uglavnom je uzrokovana bolešću štitnjače ili postupkom koji dovodi do razaranja žljezdanog parenhima i/ili uzrokuje poremećaj sinteze hormona štitnjače.[37–39] U takvom se obliku naziva primarnom hipotireozom, a obilježena je visokom koncentracijom TSH i sniženom koncentracijom FT4 u serumu. Primarna hipotireoza uzrok je oko 95% svih slučajeva hipotireoze. Zbog toga je određivanje TSH u serumu izvrstan test probiranja na hipotireozu u ambulantnim uvjetima u bolesnika s nespecifičnim simptomima kao što su umor, depresija ili poremećaji menstrualnog ciklusa.[10]

Supklinička je hipotireoza stanje blago povišene serumske razine TSH uz normalnu koncentraciju FT4 u serumu.[23,24,35]

Najčešći uzrok primarne hipotireoze je kronični autoimuni (Hashimotov) tiroiditis.[40] Primarna hipotireoza često je posljedica liječenja Gravesove hipertireoze jodom-131.[41] Može također nastati nakon operacije štitnjače ili vanjskog zračenja područja glave i vrata. Lijekovi koji koče sintezu hormona šitnjače mogu uzrokovati hipotireozu, a to su najčešće tireostatici. Amiodaron,[42] litij i interferon također mogu uzrokovati hipotireozu.[38,39] Teški nedostatak joda također može uzrokovati hipotireozu zbog nedostatne sinteze hormona štitnjače. Izrazito rijetki uzroci hipotireoze su infiltrativne bolesti štitnjače kao što je npr. amiloidoza.

Smanjena stimulacija štitnjače putem TSH vrlo je rijedak uzrok hipotireoze, a može biti uzrokovana poremećajem u hipofizi (sekundarna hipotireoza) ili hipotalamusu (tercijarna hipotireoza). Poremećaji u hipotalamusu uzrokuju poremećaj lučenja hormona koji oslobađa tireotropin (TRH). Sekundarna i tercijarna hipotireoza obično se nazivaju centralnom hipotireozom, a zajedničko im je obilježje niska ili nedovoljno povišena razina TSH u serumu u odnosu na sniženu razinu FT4.[38,39] Smanjeno lučenje TSH iz hipofize obično je povezano sa smanjenim lučenjem ostalih hormona hipofize.

Uzroci prolazne hipotireoze su tihi, postpartalni i subakutni tiroiditis.[38,39]

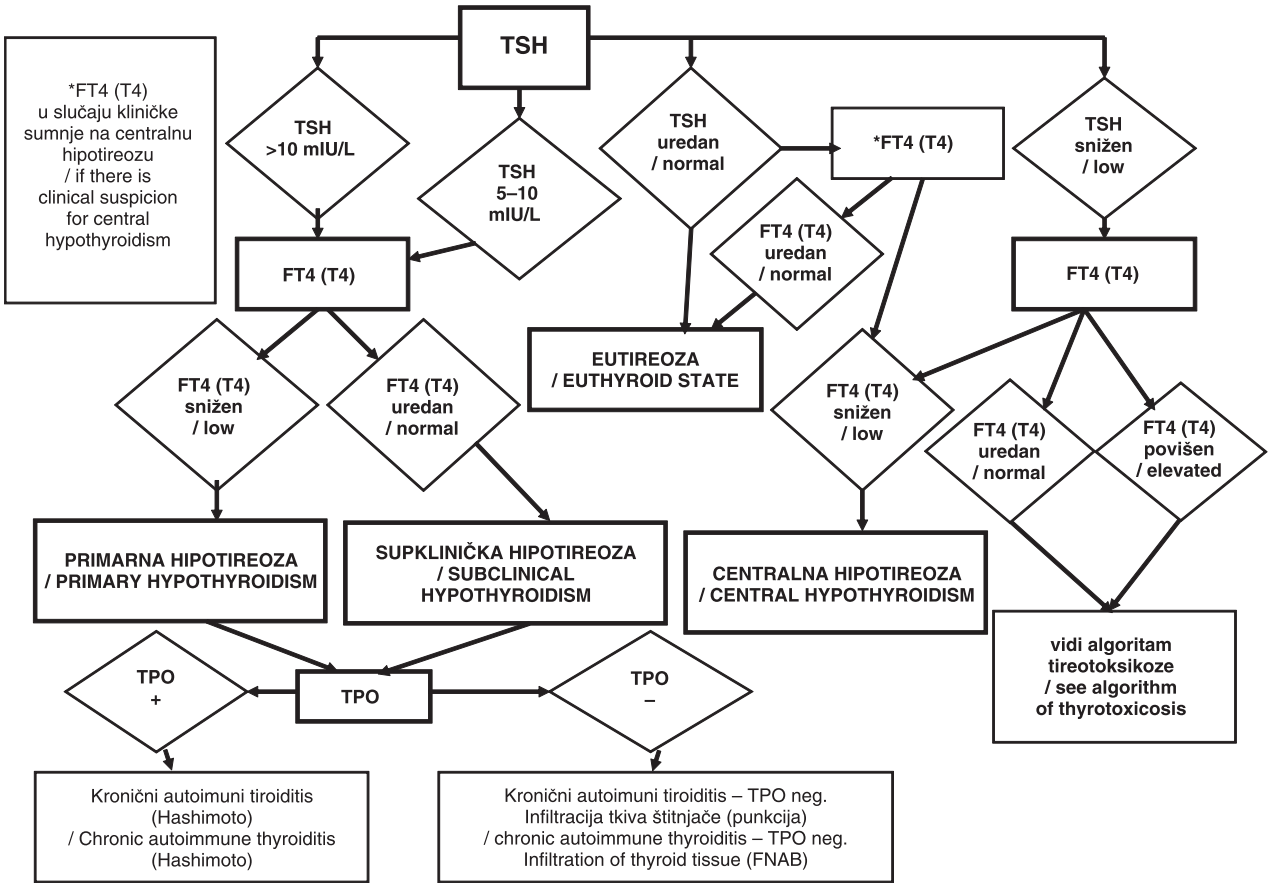
Konatalna hipotireoza uzrokovana je najčešće poremećajima embriogeneze štitnjače kao što su ektopija, aplazija ili hipoplazija, a nasljedni poremećaji metabolizma hormona štitnjače čine 10–15% slučajeva konatalne hipotireoze. Centralna konatalna hipotireoza javlja se izuzetno rijetko, a nastaje zbog poremećaja razvoja na razini hipofize i hipotalamusa. Izuzetno je rijetko uzrokovana nasljednim poremećajem biosinteze TSH.[43]

Simptomi i znakovi hipotireoze

Klinički simptomi i znakovi hipotireoze posljedica su smanjenog učinka hormona štitnjače u perifernim tkivima.

Težina bolesti varira od supkliničke hipotireoze do miksedemske kome. Glavna odrednica kliničkih obilježja bolesti je dob. Hipotireoza tijekom fetalnog života i u ranom djetinjstvu može uzrokovati brojne razvojne i funkcionalne poremećaje od kojih je najvažniji poremećen razvoj mozga uz posljedično zaostajanje u psihofizičkom razvoju. Ti razvojni poremećaji su trajni ako se na vrijeme ne započne liječenje supstitucijom hormonima štitnjače. U starije djece simptomi mogu biti teški, ali su reverzibilni. Posljedica hipotireoze u starije djece je usporen rast i spolno sazrijevanje. Stariji bolesnici imaju manje simptoma, oni su uglavnom nespecifični i najčešće se pogrešno pripišu starenju.

Opći simptomi i znakovi hipotireoze posljedica su usporenog metabolizma, a to su: osjećaj hladnoće, smanjeno znojenje, porast tjelesne težine, opstipacija, slabost, iznemoglost, pospanost, bezvoljnost, usporeni pokreti i govor. Koža je suha, gruba, blijeda i hladna, a u dugotrajnoj hipotireozi može biti žuto obojena. Kosa u hipotireozi pojačano ispada, a nokti su tanki, krhki i deformirani. Također se mogu javiti poremećaji menstrualnog ciklusa, artralgije i



Slika 1. *Algoritam racionalne dijagnostike hipotireoze*

Prvi korak u obradi bolesnika sa sumnjom na hipotireozu je određivanje TSH u serumu. Uredan nalaz TSH isključuje hipotireozu, osim u slučaju centralne hipotireoze koja se javlja izuzetno rijetko. U slučaju nalaza TSH 5–10 mU/L, nužno je ponoviti test za 2–3 mjeseca uz određivanje FT4 (T4) kako bi se izbjegla moguća laboratorijska pogreška ili prolazno povišena vrijednost TSH. Ako je vrijednost TSH veća od 10 mU/L, nužno je odrediti FT4 (T4). Ako je FT4 (T4) snižen, tada je bolesnik u primarnoj hipotireozi. Ako je FT4 (T4) uredan uz blago povišen TSH, tada se radi o supkliničkoj hipotireozi. U slučaju primarne, a osobito supkliničke hipotireoze korisno je odrediti protutijela na tireoidnu peroksidazu u serumu (TPO). Pozitivna TPO upućuju na kronični autoimuni (Hashimotov) tiroiditis. Ako su TPO negativna, tada se vjerojatno radi o TPO-negativnom kroničnom tiroiditisu, a izuzetno rijetko o infiltraciji štitnjače. Potrebu za punkcijom u TPO-negativnih bolesnika treba procijeniti na temelju kliničke slike. Ako postoji klinička sumnja na centralnu hipotireozu, potrebno je uz TSH odrediti FT4 (T4). Centralna hipotireoza obilježena je sniženom razinom T4 (FT4) u serumu uz urednu ili sniženu vrijednost TSH. Daljnja obrada je potrebna radi utvrđivanja uzroka poremećaja (bolest hipofize ili hipotalamusa).

Ako se tijekom obrade utvrdi snižen TSH, tada je potrebno odrediti FT4 (T4). Ako je vrijednost FT4 (T4) uredna ili povišena, tada je potrebno slijediti algoritam tireotoksikoze.

Figure 1. *Algorithm for rational diagnosis of hypothyroidism*

The first step in the management of a patient suspected of hypothyroidism is serum TSH measurement. Normal serum TSH excludes hypothyroidism, except in the rare case of central hypothyroidism. If TSH value is 5–10 mU/L, repeated TSH testing after 2–3 months together with FT4 (T4) measurement is recommended to exclude laboratory error or transient elevation of TSH. If serum TSH level is greater than 10 mU/L, FT4 (T4) should be measured. If serum FT4 (T4) is low, the patient has primary hypothyroidism. Subclinical hypothyroidism is diagnosed if the patient has normal serum FT4 (T4) together with mildly elevated TSH. In the case of primary and especially subclinical hypothyroidism, the measurement of TPO antibodies (TPO) is useful to confirm chronic autoimmune (Hashimoto's) thyroiditis. If TPO are negative, TPO-negative chronic thyroiditis can be present, or rarely, infiltration of the thyroid tissue. Fine needle aspiration biopsy (FNAB) can be performed in these patients according to clinical findings. In the case of suspected central hypothyroidism, both TSH and FT4 (T4) should be measured. Central hypothyroidism is diagnosed when serum FT4 is low and TSH is low or normal. Further evaluation is necessary to confirm the cause of the disorder (pituitary or hypothalamic disease).

If the finding is low serum TSH, the next step in the diagnostic evaluation is the measurement of FT4 (T4). If serum FT4 (T4) is normal or elevated, further evaluation shold be performed according to the diagnostic algorithm of thyrotoxicosis.

Tablica 2. *Skupine bolesnika u kojih se primjenjuje algoritam za racionalnu dijagnostiku hipotireoze*
Table 2. *Groups of patients assigned to the algorithm for rational diagnosis of hypothyroidism*

1. Klinički simpomi i znakovi hipotireoze / Clinical symptoms and signs of hypothyroidism
2. Rizične skupine – ispitanici i stanja / Risk groups – patients and conditions
– pozitivna protutijela na TPO / positive TPO antibodies
– prethodno liječenje Gravesove hipertireoze (operativno, jodom-131, tireostaticima) / prior treatment of Graves' hyperthyroidism (surgery, iodine-131, antithyroid drugs)
– prethodno vanjsko zračenje vrata / prior external beam radiotherapy of the neck
– liječenje amiodaronom / treatment with amiodarone
– suspektan hipopituitarizam / suspected hypopituitarism
– guša / goiter
– obiteljska anamneza autoimune bolesti štitnjače / positive family history of autoimmune thyroid disease
– osobna/obiteljska anamneza pridruženih autoimunih bolesti / personal/family history of associated autoimmune disorders
– stariji bolesnici / elderly patients
– hiperkolesterolemija / hypercholesterolemia

parestezije. U EKG-u nalazimo bradikardiju i mikrovoltažu. U laboratorijskim nalazima možemo naći anemiju, hiperlipidemiju i povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze u serumu. Simptomi i znakovi hipotireoze u starijih bolesnika uglavnom su nespecifični i najčešće se pogrešno pripišu starenju.

Dugotrajna teška hipotireoza dovodi do razvoja miksedema koji je klinički obilježen tjestastim edemom zbog nakupljanja gikozaminoglikana u supkutanom tkivu bolesnika. Najčešće nalazimo periorbitalne edeme i edeme ruku i nogu.

Na tablici 2. navedene su skupine bolesnika u kojih se primjenjuju smjernice i algoritam za racionalnu dijagnostiku hipotireoze, a na slici 1. algoritam racionalne dijagnostike hipotireoze. Na tablici 3. prikazane su smjernice za praćenje bolesnika s hipotireozom.

Tablica 3. *Smjernice za praćenje bolesnika s hipotireozom*
Table 3. *Guidelines for follow-up of patients with hypothyroidism*

Kod primarne hipotireoze kontrola FT4 (T4) i TSH 6–8 tjedana nakon uvođenja nadomjesnog liječenja L-T4 ili nakon promjene doze L-T4 / In primary hypothyroidism serum FT4 (T4) and TSH should be measured 6–8 weeks after the introduction of supstitution with L-T4 or a change of L-T4 dose
Nakon postizanja eutireoze kontrola TSH jednom na godinu ili češće, ovisno o kliničkim indikacijama / After reaching euthyroid state, serum TSH should be measured yearly or more often if there is clinical indication
U bolesnika u kojih se ne postigne adekvatan učinak supstitucijskim liječenjem L-T4 potrebno je odrediti FT4 (T4) i TSH / In patients without adequate L-T4 supstitution serum FT4 (T4) and TSH should be measured
Praćenje supkliničke hipotireoze bez liječenja L-T4 / Follow-up of subclinical hypothyroidism without L-T4 treatment
– u slučaju pozitivnih TPO-protutijela kontrola FT4 (T4) i TSH svakih 6 mjeseci / in case of positive TPO antibodies: serum FT4 (T4) and TSH should be measured every 6 months
– u slučaju negativnih TPO-protutijela kontrola FT4 (T4) i TSH jednom na godinu / in case of negative TPO antibodies: serum FT4 (T4) and TSH should be measured yearly

Smjernice za racionalnu dijagnostiku tireotoksikoze

Tireotoksikoza je klinički sindrom hipermetabolizma i hiperaktivnosti kod kojega su povišene serumske vrijednosti hormona štitnjače: slobodnog tiroksina (FT4), slobodnog trijodtironina (FT3) ili obaju hormona istodobno. Tireotoksikoza je širi pojam od hipertireoze jer obuhvaća sva stanja s povišenom razinom hormona štitnjače u serumu. Hipertireoza označava pojačano stvaranje i izlučivanje hormona štitnjače zbog pojačanog rada žlijezde. Većina bolesnika u tireotoksikozi ima hipertireozu, no kada je tireotoksikoza posljedica upale štitnjače s posljedičnim razaranjem tkiva i oslobađanjem pohranjenih hormona u krvotok, ili su hormoni štitnjače uneseni u organizam izvana, npr. lijekovima ili hranom, tada se ne radi o hiperfunkciji odnosno hipertireozi. Klinička obilježja tireotoksikoze uglavnom su neovisna o uzroku poremećaja, međutim neka upućuju na njezin uzrok. Npr. klinički znakovi oftalmopatije uz simptome i znakove hipertireoze upućuju na Gravesovu bolest. Palpatorni nalaz čvorova štitnjače uz simptome i znakove hipertireoze, osobito u starijih bolesnika upućuje na multinodularnu toksičnu gušu. Palpatorni nalaz većega solitarnog čvora uz simptome i znakove hipertireoze upućuje na toksični adenom, a nalaz bolne, osjetljive i često tvrde, čvoraste štitnjače upućuje na subakutni tireoiditis. Važno kliničko obilježje je i trajanje tireotoksikoze. Bolesnici s tireotoksikozom uzrokovanom upalom štitnjače obično imaju simptome tek nekoliko tjedana, dok bolesnici s Gravesovom hipertireozom mogu imati simptome više mjeseci. Nužno je utvrditi uzrok tireotoksikoze jer je različit terapijski pristup pojedinom poremećaju, a razlikuje se i prognoza.[44,45]

Supklinička tireotoksikoza stanje je snižene razine tireotropina (TSH) u serumu uz normalnu vrijednost FT3 i FT4.[24,46,47] Bolesnici u supkliničkoj tireotoksikozi obično nemaju simptome bolesti ili su simptomi blagi i nespecifični. Uzroci supkliničke tireotoksikoze isti su kao i uzroci klinički izražene tireotoksikoze, međutim za razliku od klinički izražene bolesti koja je najčešće uzrokovana Gravesovom hipertireozom, najčešći uzrok supkliničke tireotoksikoze je povećan unos hormona štitnjače u bolesnika na nadomjesnim ili supresijskim liječenjem L-tiroksinom.[24,46,47]

Gravesova hipertireoza (Basedowljeva bolest)

U područjima s dostatnim unosom joda Gravesova hipertireoza (Basedowljeva bolest) daleko je najčešći uzrok tireotoksikoze. Obuhvaća 80–90%, a u područjima s nedostatnim unosom joda 50–60% svih slučajeva tireotoksikoze.[48,49] Najčešće se javlja u žena u dobi od 20 do 50 godina, no može se javiti u svim dobnim skupinama. Gravesova hipertireoza autoimuna je bolest, a patogenetski mehanizam su protutijela koja stimuliraju TSH-receptor i potiču rad štitnjače neovisno o tireotropinu uz često nastanak difuzne guše.[50] Vrijednost TSH izrazito je snižena, a uz hipertireozu najčešće nalazimo oftalmopatiju, rjeđe dermatopatiju i akropatiju.

Toksični adenom i multinodularna toksična guša

Toksični adenom je solitarni čvor štitnjače koji stvara i izlučuje povećanu količinu hormona tiroksina (T4) i/ili trijodtironina (T3) te uzrokuje hipertireozu. To je benigni monoklonski tumor štitnjače koji ima sposobnost rasta i stvaranja hormona neovisno o djelovanju TSH, pa funkcionira autonomno.[51] Klinički palpacijom i ultrazvukom štitnjače nalazimo veći čvor koji se na scintigramu radioaktivnim jodom ili tehnecij pertehnetatom prikazuje kao funkcionalni (»vrući«) čvor, obično bez prikaza ostatka parenhima štitnjače. Javlja se najčešće u srednjoj životnoj dobi. Multinodozna toksična guša (Plummerova bolest) uzrokuje tireo-

toksikozu na sličan način, a javlja se najčešće u starijoj životnoj dobi. Klinički palpacijom i ultrazvukom štitnjače nalazimo multinodularnu gušu, a scintigrafski više funkcionalnih čvorova štitnjače.

U područjima s nedostatnim unosom joda multinodularna toksična guša je čest uzrok hipertireoze (40–50% svih slučajeva) kao i toksični adenom (oko 10%). Učestalost ovih oblika hipertireoze obrnuto je proporcionalna unosu joda.[52]

Subakutni, tihi i postpartalni tireoiditis

Osnovno obilježje navedenih upala štitnjače je prolazna tireotoksikoza. Upala štitnjače uzrokuje razaranje funkcionalnog tkiva štitnjače s posljedičnim oslobađanjem pohranjenih hormona u krvotok. Subakutni tireoiditis obilježava karakteristična klinička slika bolne štitnjače, osobito na palpaciju i supfebrilna temperatura. Bol je obično konstantna i jaka, a može se širiti prema čeljusti ili uhu. Palpacijom se nađe bolna, osjetljiva i često tvrda, čvorasta štitnjača. Poremećaju može prethoditi virusna upala u području gornjih dišnih putova.[53] Subakutni tireoiditis najčešće se javlja sezonski u toplim mjesecima. Simptomi tireotoksikoze obično su blagi, no u pojedinih bolesnika mogu biti jače izraženi. Nalaz povišene sedimentacije eritrocita karakterističan je i pomaže u postavljanju dijagnoze.

Postpartalni i tihi (anglosaksonski »silent«) tiroiditis vjerojatno su varijacije iste bolesti. To su autoimuni poremećaji što potvrđuje histopatološki nalaz i nalaz protutijela u serumu, osobito protutijela na tireoidnu peroksidazu (TPO). Za razliku od subakutnog tiroiditisa štitnjača nije bolna, bolesnici nemaju temperaturu niti povišenu sedimentaciju eritrocita. No, za razliku od subakutnog tiroiditisa, postoji tijekom života rizik od razvoja hipotireoze, osobito nakon postpartalnog tiroiditisa.[54] Kod svih tiroiditisa zajedničko je obilježje izrazito snižen test nakupljanja radioaktivnog joda u štitnjači što je ključno u diferencijalnoj dijagnozi. Subakutni, tihi i postpartalni tiroiditis zajedno uzrokuju do 10% svih slučajeva tireotoksikoze.

Vrlo rijetki uzroci tireotoksikoze s hipertireozom su: tireotropinom, rezistencija na hormone štitnjače, trofoblastični tumor, hiperemeza i trudnoći, masivne funkcionalne metastaze diferenciranog karcinoma štitnjače, ovarijska struma i lijekovi, najčešće tireotoksikoza potaknuta amiodaronom tipa I.[42,44,45] Rijetki uzroci tireotoksikoze bez hipertireoze su tiroiditis potaknut amiodaronom[42] i radijacijski tiroiditis.

Klinički simptomi i znakovi tireotoksikoze

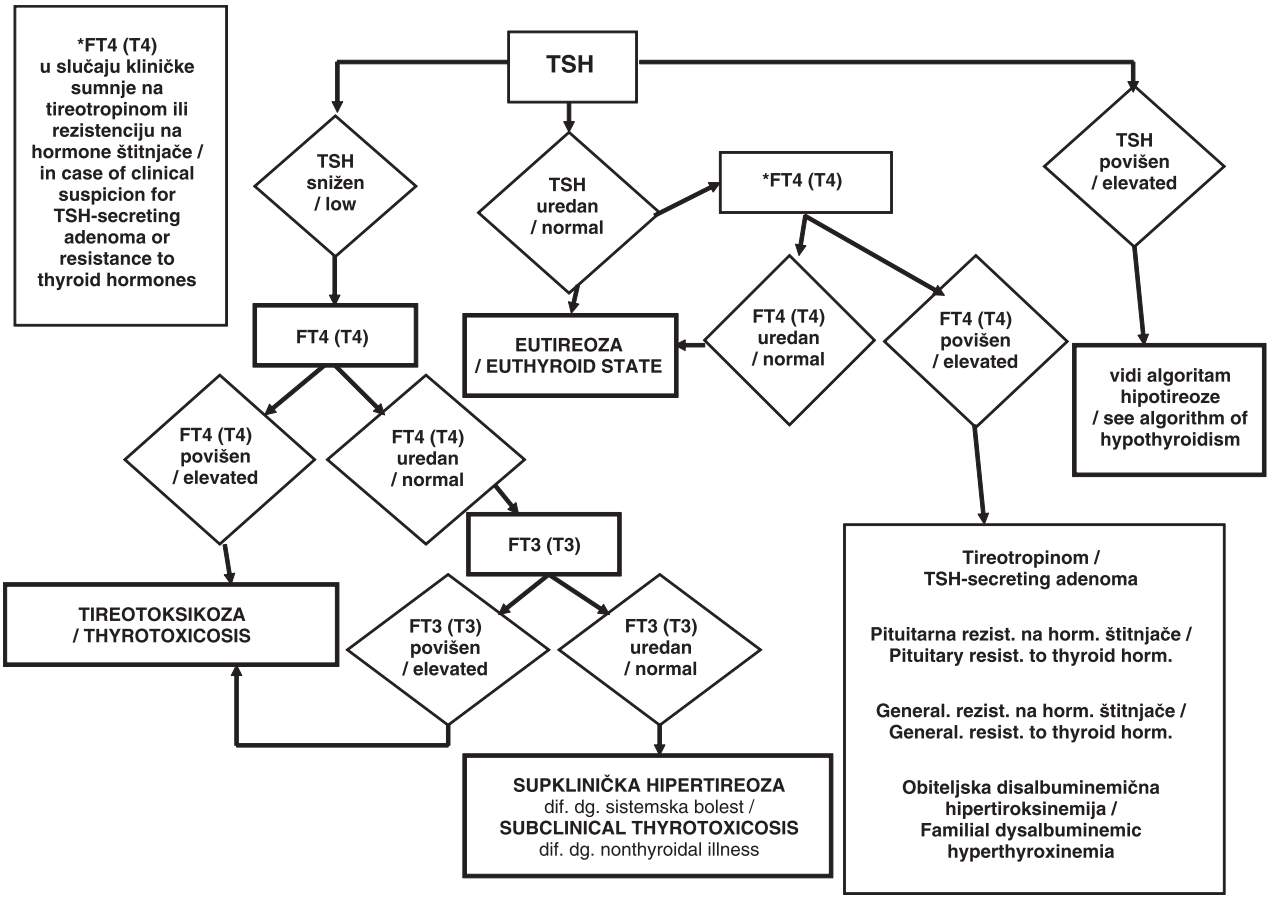
Klinički simptomi i znakovi hipertireoze posljedica su pojačanog učinka hormona štitnjače u perifernim tkivima, a kod Gravesove bolesti i posljedica autoimunog poremećaja. Zbog ubrzanog metabolizma dolazi do povećane potrošnje kisika i sistemske vazodilatacije. Karakteristični simptomi i znakovi hipertireoze su pojačano znojenje, gubitak tjelesne težine, nepodnošljivost topline, palpitacije, nesanica, topla, vlažna i mekana koža. Puls je ubrzan, obično viši od 100 otkucaja u minuti, a česta je i fibrilacija atrija. Sistolički tlak je povišen, a dijastolički snižen. Čest je »tireotoksični tremor« koji se najčešće očituje kao »fini« tremor ruku. Bolesnik je u hipertireozi najčešće mršav, nemiran, govori ubrzano i emocionalno je nestabilan. Stariji bolesnici općenito imaju manje kliničkih simptoma i u njih uglavnom nalazimo gubitak tjelesne težine i tegobe od strane srca. Hipertireoza dovodi do smanjenja koštane mase, a dugotrajna hipertireoza često uzrokuje osteoporozu. U laboratorijskim nalazima možemo naći povišene vrijednosti serumske alkalne fosfataze, jetrenih transaminaza i bilirubina, ali bez žutice. Žene u hipertireozi mogu imati skraćen mentruacijski ciklus uz oskudnu menstruaciju, ponekad s razdobljem amenoreje. U muškaraca se može naći oligospermija te poremećaj morfologije i pokretljivosti spermija. Zbog toga se u hipertireozi može javiti problem neplodnosti u oba spola. U slučaju trudnoće povećana je opasnost od pobačaja. Gušu nalazimo u oko 80% bolesnika s Gravesovom hipertireozom, a može biti različite veličine, elastična i glatka ili tvrda i lobulirana. Zbog pojačane prokrvljenosti i povišenih brzina protoka kroz tiroidne arterije nad gušom se može čuti šum (Lian). Oftalmopatiju nalazimo u oko trećine bolesnika s Gravesovom hipertireozom i u većine bolesnika je blaga. Često u početku nalazimo periorbitalne edeme. Bolesnici imaju ukočen pogled, retrakciju vjeđa, sjajne oči i ispupčene očne jabučice (egzoftalmus). Oftalmopatija je najčešće bilateralna, no može biti i unilateralna (asimetrična). Češća je u žena, a ako se javi u muškaraca, tada je obično jače izražena.

Tablica 4. *Skupine bolesnika u kojih se primjenjuju smjernice i algoritmi za racionalnu dijagnostiku tireotoksikoze*
Table 4. *Groups of patients assigned to the guidelines and algorithms for rational diagnosis of thyrotoxicosis*

1. Klinički simptomi i znakovi tireotoksikoze / Clinical symptoms and signs of thyrotoxicosis
2. Rizične skupine / Risk groups – bolesnici s oftalmopatijom / patients with ophtalmopathy – anamneza autoimune bolesti štitnjače u obitelji / positive family history of autoimmune thyroid disease – lijekovi koji utječu na funkciju štitnjače (amiodaron, jod) / drugs that alter thyroid function (amiodarone, iodine) – kardiopati (bolesnici s aritmijama, srčanom dekompenzacijom, osobito stariji bolesnici / patients with cardiovascular diseases (arrytmias, heart failure, especially elderly patients)

Tablica 5. *Smjernice za praćenje bolesnika s hipertireozom*
Table 5. *Guidelines for follow-up of patients with hyperthyroidism*

Tijekom prva 2 do 3 mjeseca nakon uvođenja tireostatika određivanje FT3 (T3) i FT4 (T4) svakih 4–6 tjedana / FT3 (T3) and FT4 (T4) should be measured every 4–6 weeks during the first 2–3 months following the introduction of antithyroid drugs
Nakon 2–3 mjeseca liječenja tireostaticima određuju se FT4 (T4) i TSH / After 2–3 months of treatment with antithyroid drugs FT4 (T4) and TSH should be measured
Nakon završetka liječenja Gravesove hipertireoze tireostaticima (nakon 12–18 mjeseci liječenja) mogu se odrediti TSH-receptorska protutijela / After stopping antithyroid drugs (after 12–18 months of treatment) TSH-receptor antibodies can be measured
Nakon liječenja Gravesove hipertireoze jodom-131 prva kontrola FT4 (T4) i TSH nakon 2 mjeseca. Potrebno je doživotno praćenje funkcije štitnjače / The first measurement of FT4 (T4) and TSH should be after 2 months following radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism. Life-long monitoring of thyroid function is mandatory
Nakon liječenja toksičnog adenoma ili multinodularne toksične guše jodom-131 prva kontrola FT4 (T4) i TSH i scintigrafija štitnjače s 99mTc nakon 3–4 mjeseca. Potrebno je doživotno praćenje funkcije štitnjače / The first measurement of FT4 (T4) and TSH together with thyroid scan should be afer 3–4 months following radioiodine therapy for toxic thyroid adenoma or toxic multinodular goiter. Life-long monitoring of thyroid function is mandatory
Nakon nekompletne tireoidektomije prva kontrola FT4 (T4) i TSH nakon 6 tjedana. Ultrazvuk štitnjače se preporučuje učiniti 3 mjeseca nakon kirurškog zahvata. Potrebno je doživotno praćenje funkcije štitnjače / After a subtotal thyroidectomy FT4 (T4) and TSH should be measured after 6 weeks. Thyroid ultrasound is recommended after 3 months following surgery. Life-long monitoring of thyroid function is mandatory
Supklinička hipertireoza: Praćenje određivanjem FT3 (T3), FT4 (T4) i TSH svakih 6–12 mjeseci / Subclinical hyperthyroidism: Follow up with serum FT3 (T3), FT4 (T4) and TSH measurement every 6–12 months



Slika 2. *Algoritam racionalne dijagnostike tireotoksikoze:*

Prvi korak u obradi bolesnika sa sumnjom na tireotoksikozu (hipertireozu) jest određivanje tireotropina (TSH) u serumu jer je to najbolji test za isključivanje poremećaja funkcije štitnjače, osobito u ambulantnim uvjetima. Razvoj osjetljivih analitičkih metoda određivanja TSH (III. generacija) pojednostavnio je dijagnostički pristup tireotoksikozi i omogućio otkrivanje i supkliničkih oblika bolesti. Tireotoksikoza bilo kojeg uzroka dovodi do supresije TSH (osim izrazito rijetkih stanja poput tireotropinoma i rezistencije na hormone štitnjače). Uredan nalaz TSH isključuje tireotoksikozu. Preporučljiva funkcionalna osjetljivost metode određivanja TSH treba biti ≤0,02 mU/L. U slučaju nalaza snižene vrijednosti TSH nužno je odrediti slobodni tiroksin (FT4) ili tiroksin (T4). Prednost određivanja FT4 u odnosu na ukupni hormon je u izbjegavanju mogućih pogrešaka zbog povišene koncentracije globulina koji vežu tiroksin. Nalaz povišene vrijednosti FT4 (T4) potvrđuje dijagnozu tireotoksikoze. Ako je nalaz FT4 (T4) u granicama normale, tada je nužno odrediti FT3 (T3) radi isključivanja T3-tireotoksikoze. Povišena vrijednost FT3 (T3) uz normalnu vrijednost FT4 (T4) i sniženu vrijednost TSH potvrđuje T3-tireotoksikozu koja je česta na području Europe. Ako su vrijednosti FT4 (T4) i FT3 (T3) uredne, a TSH suprimiran, tada se radi o supkliničkoj tireotoksikozi.

U slučaju kliničke sumnje na tireotropinom ili rezistencije na hormone štitnjače uz TSH se mora odrediti FT4 (T4) jer uredan TSH u tim rijetkim stanjima ne isključuje poremećaj. Serumski FT4 je kod tireotropinoma i rezistencije na hormone štitnjače povišen uz uredan ili blago povišen TSH. Lažno povišen FT4 može se naći u bolesnika s obiteljskom disalbuminemičnom hipertiroksinemijom ili onih koji uzimaju neke lijekove (npr. amiodaron). U tih bolesnika vrijednost TSH je u granicama normale. U slučaju nalaza povišene vrijednosti TSH potrebno je slijediti algoritam hipotireoze.

Figure 2. *Algorithm for the rational diagnosis of hyperthyroidism*

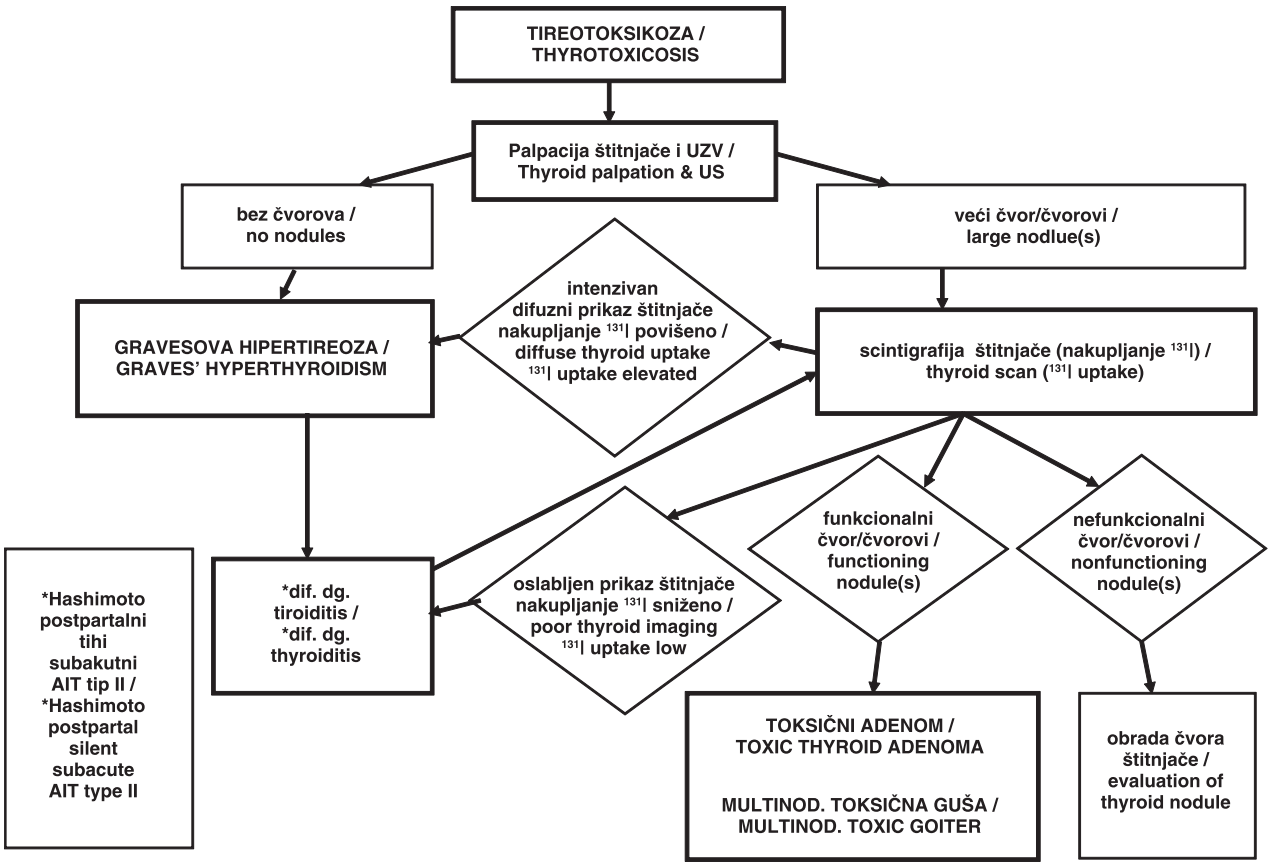
The first step in the management of patients suspected of thyrotoxicosis (hyperthyroidism) is serum TSH measurement. Serum TSH measurement is the single most reliable test to exclude thyroid dysfunction, particularly in the ambulatory settings. The development of ultrasensitive TSH assays (III generation) simplified clinical approach to the diagnosis of thyrotoxicosis and enabled the detection of subclinical forms of the disease. All types of thyrotoxicosis are accompanied by suppressed serum TSH concentration (except rare clinical conditions such as TSH-secreting pituitary adenoma and selective resistance to thyroid hormones). Normal serum TSH level excludes thyrotoxicosis. TSH assay sensitivity must be ≤0.02 mU/L. In case od low serum TSH, serum FT4 (T4) should be measured. Free FT4 estimate instead of total T4 is recommended to avoid possible false elevation of T4 due to elevated thyroxine-binding globulin concentration. Elevated serum FT4 concentration confirms the diagnosis of thyrotoxicosis. If serum FT4 concentration is normal, serum FT3 (T3) should be measured to exclude T3 thyrotoxicosis. Elevated serum FT3 (T3) together with normal FT4 (T4) and low serum TSH concentration confirms the diagnosis of T3 thyrotoxicosis that is a common condition in Europe. If both serum FT4 (T4) and FT3 (T3) are normal, and serum TSH is suppressed, the diagnosis is subclinical thyrotoxicosis.

In case of clinical suspicion for TSH-producing pituitary adenoma or resistance to thyroid hormones, serum FT4 (T4) should also be measured because normal serum TSH does not exclude these rare conditions. In TSH-producing pituitary adenoma and resistance to thyroid hormones serum FT4 (T4) concentration is elevated while serum TSH concentration is normal or mildly elevated. Falsely elevated serum FT4 can be found in patients with familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia or in patients taking certain drugs (like amiodarone). Serum TSH is normal in these patients. If serum TSH is elevated, further evaluaton should be performed according to the diagnostic algorithm of hypothyroidism.

Pušenje povećava rizik od razvoja oftalmopatije. U bolesnika s Gravesovom hipertireozom uz znakove oftalmopatije vrlo rijetko nalazimo lokalizirani, najčešće pretibijalni miksedem, a izuzetno rijetko i akropatiju koja se klinički očituje zadebljanjem prstiju ruku i nogu.

Na tablici 4. navedene su skupine bolesnika u kojih se primjenjuju smjernice i algoritmi za racionalnu dijagnostiku tireotoksikoze.

Na slici 2. prikazan je algoritam racionalne dijagnostike tireotoksikoze, a na slici 3. algoritam za utvrđivanje uzroka



Slika 3. *Algoritam za utvrđivanje uzroka tireotoksikoze*

Kada se laboratorijskom obradom utvrdi tireotoksikoza, potrebna je daljnja obrada radi utvrđivanja uzroka poremećaja. Daljnje usmjeravanje obrade ovisi o nalazu palpacije i ultrazvuka (UZ) štitnjače. Ako se palpacijom i ultrazvukom štitnjače ne nađu čvorovi, tada je klinička dijagnoza vjerojatno Gravesova hipertireoza. Nalaz oftalmopatije (egzoftalmus) dodatno govori u prilog Gravesovoj bolesti. Kod Gravesove hipertireoze ultrazvučno nalazimo difuzne promjene parenhima štitnjače, pojačanu prokrvljenost parenhima štitnjače na obojenom dopleru (kratica CD, od anglosaksonski Color Doppler) i pojačane brzine protoka kroz tiroidne arterije.

U diferencijalnoj dijagnozi tireotoksikoze potrebno je razmotriti mogućnost tiroiditisa. Subakutni tiroiditis ima karakterističnu kliničku sliku. Uzimanje antiaritmika amiodarona također može uzrokovati tiroiditis (tireotoksikoza potaknuta amiodaronom tipa II). U slučaju kliničke sumnje na tiroiditis, scintigrafija štitnjače s ^{99m}Tc pertehnetatom ili mjerenje nakupljanja radioaktivnog joda (^{131}I) u štitnjači isključit će ili potvrditi dijagnozu. Scintigrafsko obilježje svih tiroiditisa je izrazito oslabljen prikaz funkcionalnog parenhima štitnjače i izrazito sniženi test nakupljanja radioaktivnog joda u štitnjači.

Ultrazvuk štitnjače obojenim doplerom (CD) korisna je dijagnostička metoda za razlikovanje tireotoksikoze potaknute amiodaronom tipa I i II. Kod tireotoksikoze potaknute amiodaronom tipa I (AIT tip I), čije je obilježje pojačana funkcija štitnjače, nalazimo pojačanu prokrvljenost parenhima štitnjače na CD-u i povećane brzine protoka kroz tiroidne arterije. Kod tiroiditisa potaknutog amiodaronom (AIT tipa II) nema pojačane prokrvljenosti parenhima štitnjače na CD-u, a brzine protoka kroz tiroidne arterije nisu povišene.

U slučaju palpatornog i/ili ultrazvučnog nalaza većeg čvora/čvorova u štitnjači, scintigrafija štitnjače je nužna radi postavljanja dijagnoze uzroka tireotoksikoze. U slučaju nalaza funkcionalnog čvora na scintigramu, obično bez prikaza ostatka parenhima štitnjače, dijagnoza je toksični adenom. U slučaju nalaza više funkcionalnih čvorova na scintigramu, dijagnoza je multinodularna toksična guša. Kod Gravesove hipertireoze štitnjača je na scintigramu difuzno, intenzivno prikazana, a test nakupljanja radioaktivnog joda u štitnjači je povišen. U slučaju nalaza nefunkcionalnog čvora/čvorova nužno je slijediti algoritam dijagnostike čvor(ova) u štitnjači.

Uz navedene dijagnostičke postupke važno je napomenuti da razina povišenih vrijednosti FT3 (T3) i FT4 (T4), ali i njihov relativni odnos također imaju važnost u dijagnostici uzroka tireotoksikoze. Izrazito visoke vrijednosti hormona štitnjače obično su obilježje Gravesove hipertireoze, rjeđe toksičnog adenoma i multinodularne toksične guše. T3-tireotoksikozu češće nalazimo kod Gravesove hipertireoze, ali je možemo naći i kod toksičnog adenoma i multinodularne toksične guše. Blaga tireotoksikoza uz predominantni porast FT4 (T4) obično je obilježje tiroiditisa.

Figure 3. *Algorithm for the determination of the etiology of thyrotoxicosis*

If laboratory testing confirms thyrotoxicosis, further diagnostic evaluation is mandatory to determine the etiology of the disorder. The next step in the diagnostic evaluation depends on the finding of thyroid palpation and ultrasound (US). If there are no nodules according to findings of thyroid palpation and US, clinical diagnosis is probably Graves' hyperthyroidism. In addition, clinical finding of ophtalmopathy leads to the diagnosis of Graves' disease. Ultrasound of the thyroid gland in Graves' hyperthyroidism demonstrates diffuse pattern of the thyroid parenchyma. Color Doppler in Graves hyperthyroidism demonstrates increased vascularity of the thyroid parenchyma and increased vascular flow through thyroid arteries.

In a differential diagnosis of thyrotoxicosis thyroiditis should also be suspected. Subacute thyroiditis is characterized by specific clinical symptoms and signs. Furthermore, amiodarone can induce thyroiditis (amiodarone induced thyrotoxicosis type II, AIT type II). If thyroiditis is suspected according to the clinical findings, thyroid scan or radioactive iodine uptake test can exclude or confirm the diagnosis. Thyroiditis is characterized with poor thyroid gland imaging and very low radioactive iodine uptake test.

Thyroid ultrasound with Color Doppler (CD) is useful diagnostic tool in the differential diagnosis between amiodarone induced thyrotoxicosis type I and II. Amiodarone induced thyrotoxicosis type I (AIT type I) is characterized by increased thyroid function. Color Doppler in AIT type I demonstrates increased vascularity of the thyroid parenchyma and increased vascular flow through thyroid arteries. However, amiodarone induced thyroiditis (AIT type II) is characterized by the absence of increased vascularity of the thyroid parenchyma on CD and vascular flow through thyroid arteries is not increased.

A thyroid scan is mandatory to determine the etiology of thyrotoxicosis if there is large nodule(s) according to finding of thyroid palpation and/or US. Toxic thyroid adenoma is diagnosed if the thyroid scan reveals a functioning nodule, usually with the suppression of extranodular thyroid tissue. Multinodular toxic goiter is diagnosed if the thyroid scan reveals more than one functioning nodule. Graves' hyperthyroidism is characterized by intense, diffuse thyroid uptake and an elevated radioiodine uptake test. If the thyroid scan reveals nonfunctioning nodule, further diagnostic evaluation should be according to the algorithm for rational diagnostics of thyroid nodule(s).

Furthermore, the level of elevated serum concentrations of FT3 (T3) and FT4 (T4), and the relative ratio of FT3 (T3) to FT4 (T4) are also important in the evaluation of the etiology of thyrotoxicosis. Very high serum concentrations of FT3 (T3) and FT4 (T4) are usually seen in Graves' hyperthyroidism, rarely in toxic thyroid adenoma and multinodular toxic goiter. T3 thyrotoxicosis is usually seen in Graves' hyperthyroidism, but can also be seen in toxic thyroid adenoma and multinodular toxic goiter. Mild thyrotoxicosis with predominant elevation of FT4 (T4) is usually seen in thyroiditis.

tireotoksikoze. Na tablici 5. prikazane su smjernice za praćenje bolesnika s hipertireozom.

Probir bolesti štitnjače

Razvoj osjetljivih analitičkih metoda određivanja TSH omogućio je otkrivanje supkliničkih oblika bolesti: supkliničke hipotireoze i supkliničke hipertireoze. Prevalencija supkliničke hipotireoze u područjima s dostatnim unosom joda iznosi 4–9%, pa čak do 20% u žena starijih od 60 godina.[24, 31–36] Prevalencija supkliničke hipertireoze znatno je manja i iznosi oko 2%.[24,46,47] Važno je napomenuti da su tzv. supklinički poremećaji funkcije štitnjače zapravo laboratorijska dijagnoza jer bolesnici obično nemaju kliničke simptome bolesti. Pitanje koristi ranog otkrivanja i liječenja poremećaja predmet je rasprava.[8,9]

Iako su epidemiološke studije pokazale visoku prevalenciju supkliničke hipotireoze, osobito u starijih žena, istraživanja korisnosti liječenja pokazala su oprečne rezultate. Nasuprot tomu, općenito je prihvaćen stav o liječenju svih trudnica i žena koje planiraju trudnoću, a imaju supkliničku hipotireozu, kao i bolesnika koji imaju TSH iznad 10 mIU/L.[8,9,24]

Dokazano je da neotkrivena supklinička hipotireoza može negativno djelovati na neuropsihološki razvoj[55] i preživljenje fetusa,[56] a povezana je s hipertenzijom i toksemijom u trudnoći.[57] Novija istraživanja upućuju na povezanost disfunkcije jajnika i neplodnosti sa supkliničkom hipotireozom.[58] Zbog navedenih činjenica neki autori zagovaraju probir trudnica na supkliničku hipotireozu[55] kao i probir žena tijekom obrade neplodnosti.[58]

Supklinička hipotireoza u starijih žena može biti povezana s reverzibilnom hiperkolesterolemijom[24,59] i povećanim rizikom od ateroskleroze i infarkta miokarda,[60] a supklinička hipertireoza u starijih osoba može biti povezana s povišenom incidencijom atrijske fibrilacije i smanjenom gustoćom kostiju.[8,24]

Međutim, stavovi o potrebi probira opće populacije te trudnica i žena koje planiraju trudnoću nisu ujednačeni.[8,9] Još nije provedeno prospektivno kliničko istraživanje kojim bi se jasno odredio odnos dobiti i troškova probira.

Alternativa probiru opće populacije je agresivno ciljano testiranje bolesnika koji se jave liječniku zbog drugih zdravstvenih razloga, a u kojih se obradom ustanovi povećan rizik od poremećaja funkcije štitnjače, anglosaksonski »case finding«.[8]

Jedna skupina istraživača pokazala je financijsku opravdanost mjerenja TSH svakih pet godina, počevši od 35. godine života.[61] Američko društvo za štitnjaču stoga preporučuje probir svih žena i muškaraca svakih 5 godina, počevši od 35. godine života, a probir je osobito opravdan u žena.[3] Američko udruženje kliničkih endokrinologa preporučuje probir žena koje planiraju trudnoću i trudnica u prvom trimestru trudnoće[6] te probir starijih osoba, osobito starijih žena.[62] Britansko društvo za štitnjaču smatra da je probir zdrave odrasle populacije neopravdan, ali preporučuje ciljano testiranje žena u menopauzi ili ako traže liječničku pomoć zbog nespecifičnih simptoma.[7] Američko udruženje patologa preporučuje određivanje TSH u žena starijih od 50 godina ako traže liječničku pomoć te starijih bolesnika pri prijmu u bolnicu, a potom svakih 5 godina.[63] Skupina američkih stručnjaka smatra da je probir opće populacije neopravdan pa zagovara agresivno ciljano testiranje osoba koje traže liječničku pomoć, a u kojih se obradom ustanovi povećan rizik od poremećaja funkcije štitnjače te preporučuje ciljano testiranje trudnica i žena koje planiraju trudnoću, a koje imaju povećan rizik od poremećaja funkcije štitnjače.[8]

Preporuke za probir poremećaja funkcije štitnjače Hrvatskog društva za štitnjaču

Hrvatsko društvo za štitnjaču preporučuje probir poremećaja funkcije štitnjače u svih trudnica na početku trudnoće i u žena starijih od 50 godina ako traže liječničku pomoć. Preporuke su navedene na tablici 6.

Tablica 6. *Preporuke za probir poremećaja funkcije štitnjače Hrvatskog društva za štitnjaču*
Table 6. *Screening for thyroid dysfunction – recommendations of the Croatian Thyroid Society*

Određivanje TSH trudnicama na početku trudnoće / Serum TSH measuremet in pregnant women at the beginning of pregnancy
Određivanje TSH ženama starijim od 50 godina ako traže liječničku pomoć / Serum TSH measurement in women older than 50 years if they seek medical help

Pravodobnim otkrivanjem i liječenjem hipotireoze u trudnoći L-tiroksinom, uključujući i supklinički poremećaj funkcije štitnjače, izbjegavaju se posljedice hipotireoze za majku i fetus. Probirom će se otkriti i mali postotak trudnica u hipertireozi, a pravilnim liječenjem i praćenjem hipertireoze u trudnoći može se osigurati normalan tijek trudnoće.

Pravodobnim otkrivanjem i liječenjem poremećaja funkcije štitnjače u starijih žena može se smanjiti negativni utjecaj, ponajprije na kardiovaskularni sustav.

Probir na konatalnu hipotireozu provodi se u Hrvatskoj dugi niz godina, a određuje se TSH u suhoj kapi krvi novorođenčeta na filtar-papiru.[64]

Sukob interesa

Svi autori Smjernica Hrvatskog društva za štitnjaču za racionalnu dijagnostiku poremećaja funkcije štitnjače potpisali su izjavu o nepristranosti i izostanku sukoba interesa sljedećeg sadržaja: »Ovom izjavom potvrđujem da je moj doprinos ovom radu temeljen na poznavanju stručnih i znanstvenih činjenica vezanih uz zbrinjavanje i liječenje bolesnika s poremećajima funkcije štitnjače te je posve neopterećen utjecajem farmaceutske industrije ili osiguravajućih društava i ne postoji nikakav drugi sukob interesa koji bi mogao utjecati na moje iznesene stavove.

Ovim također potvrđujem suglasnost za koautorstvo u ovom radu nakon uvida u konačnu verziju teksta prije tiskanja, uz mogućnost odustajanja ili davanja izdvojenog dodatnoga mišljenja«.

Zahvala

Zahvaljujemo svim članovima Radne skupine za izradu Smjernica Hrvatskog društva za štitnjaču za racionalnu dijagnostiku poremećaja funkcije štitnjače, kao i svima onima koji su svojim komentarima i prijedlozima pridonijeli izradi smjernica. Izrada smjernica financirana je dijelom iz sredstava Hrvatskog društva za štitnjaču HLZ-a, a dijelom iz sredstava projekta Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske »Karcinogeneza u štitnjači i gušavost u Hrvatskoj« šifra projekta: 134-1342428-2430.

LITERATURA

1. *Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M.* Current status and performance goals for serum thyrotropin (TSH) assays. Clin Chem 1996; 42:140–5.
2. *Kusić Z, Jukić T, Dabelić N, Franceschi M.* Dijagnostičke i terapijske smjernice za diferencirani karcinom štitnjače Hrvatskog društva za štitnjaču. Liječ Vjesn 2008;130:213–27.

3. *Ladenson PW, Singer PA, Ain KB i sur.* American Thyroid Association Guidelines for detection of thyroid dysfunction. Arch Intern Med 2000; 160:1573–5.
4. *Demers LM, Spencer CA urednici.* Laboratory medicine practice guidelines: Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. National Academy of Clinical Biochemistry 2002; URL:http//: www.nacb.org/monograph/Thyroid_index.htm
5. *Surks MI, Chopra IJ, Mariash CN, Nicoloff JT, Solomon DH.* American Thyroid Association Guidelines for Use of Laboratory Tests in Thyroid Disorder. JAMA 1990;263:1529–32.
6. *American Association of Clinical Endocrinologists.* Medical Guidelines for Clinical Practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. Endocr Pract 2002;8:457–69.
7. UK Guidelines for the Use of Thyroid Function Tests, July 2006. www.acb.org.uk
8. *Surks MI, Ortiz E, Daniels GH i sur.* Subclinical Thyroid Disease. Scientific review and guidelines for diagnosis and management. JAMA 2004;291:228–38.
9. *Gharib H, Tuttle RM, Baskin JH, Fish LH, Singer PA, McDermott MT.* Consensus statement: Subclinical Thyroid Dysfunction: A Joint Statement on Management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and The Endocrine Society. J Clin Endocrinol Metab 2005;90(1):581–5.
10. *Spencer CA.* Clinical utility and cost-effectiveness of sensitive thyrotropin assays in ambulatory and hospitalized patients. Mayo Clin Proc 1988;63:214–7.
11. *Wardle CA, Fraser WD, Squire CR.* Pitfalls in the use of thyrotropin concentration as a first-line thyroid-function test. Lancet 2001;357: 1013–4.
12. *Spencer CA, LoPresti JS, Patel A i sur.* Applications of a new chemiluminometric thyrotropin assay to subnormal measurement. J Clin Endocrinol Metab 1990;70:453–60.
13. *Lim CF, Bai Y, Topliss DJ, Barlow JW, Stockigt JR.* Drug and fatty acid effects on serum thyroid hormone binding. J Clin Endocrinol Metab 1988;67:682–8.
14. *Munro SL, Lim C-F, Hall JG i sur.* Drug competition for thyroxine binding to transthyretin (prealbumin): comparison with effects on thyroxine-binding globulin. J Clin Endocrinol Metab 1989;68:1141–7.
15. *Mendel CM, Frost PH, Kunitake ST, Cavalieri RR.* Mechanism of heparin-induced increase in the concentration of free thyroxine in plasma. J Clin Endocrinol Metab 1987;65:1259–64.
16. *Jaume JC, Mendel CM, Frost PH, Greenspan FS, Laughton CW.* Extremely low doses of heparin release lipase activity into the plasma and can thereby cause artifactual elevations in the serum-free thyroxine concentrations as measured by equilibrium dialysis. Thyroid 1996;6:79–83.
17. *Uy H, Reasner CA, Samuels MH.* Pattern of recovery of the hypothalamic-pituitary thyroid axis following radioactive iodine therapy in patients with Graves' disease. Am J Med 1995;99:173–9.
18. *Wiersinga WM.* Nonthyroidal illness. U: Bravermann LE, Utiger RD, ur. Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text, 9. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005, str. 246–63.
19. *Brabant A, Brabant G, Schuermeyer T i sur.* The role of glucocorticoids in the regulation of thyrotropin. Acta Endocrinol 1989;121:95–100.
20. *Samuels MH, McDaniel PA.* Thyrotropin levels during hydrocortisone infusions that mimic fasting-induced cortisol elevation: a clinical research center study. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:3700–4.
21. *Kaptein EM, Spencer CA, Kamiel MB, Nicoloff JT.* Prolonged dopamine administration and thyroid hormone economy in normal and critically ill subjects. J Clin Endocrinol Metab 1980;51:387–93.
22. *Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM i sur.* The incidence of thyroid disorders in the community; a twenty-year follow up of the Whickham survey. Clin Endocrinol 1995;43:55–68.
23. *Cooper DS.* Subclinical hypothyroidism. N Engl J Med 2001;345 (4):260–5.
24. *Biondi B, Cooper D.* The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. Endocrine Rev 2008;29(1):76–131.
25. *Glinoer D, Riahi M, Grun JP, Kinthaert J.* Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders. J Clin Endocrinol Metab 1994;79:197–204.
26. *Othman S, Phillips DIW, Parkes AB.* A long term follow up of postpartum thyroiditis. Clin Endocrinol 1990;32:559–64.
27. *Poppe K, Glinoer D.* Thyroid autoimmunity and hypothyroidism before and during pregnancy. Hum Reprod Update 2003;9:149–61.
28. *Laurberg P, Wallin G, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Lundell G, Torring O.* TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study. Eur J Endocrinol 2008;168:69–75.
29. *Quadbeck B, Hoermann R, Roggenbuck U, Hahn S, Mann K, Janssen OE.* Sensitive thyrotrophin and thyrotropin-receptor antibodies determination one month after discontinuation of antithyroid drug treatment as predictors of relapse in Graves' disease. Thyroid 2005;15(9):1047–54.
30. *Feldt Rasmussen U, Schleusener H, Carayon P.* Meta-analysis evaluation of the impact of thyrotropin receptor antibodies on long-term remission after medical therapy for Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 1994;78:98–103.
31. *Canaris GJ, Manowitiz NR, Mayor G, Ridgway EC.* The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. Arch Int Med 2000;160:526–34.
32. *Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SC, Sheppard MC.* Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. Clin Endocrinol 1991;34:77–83.
33. *Sawin CT, Chopra D, Azizi F, Mannix JE, Bacharach P.* The aging thyroid. Increased prevalence of elevated serum thyrotropin levels in the elderly. JAMA 1979;242:247–50.
34. *Szabolcs I, Podoba J, Feldkamp J i sur.* Comparative screening for thyroid disorders in old age in areas of iodine deficiency, long-term iodine prophylaxis and abundant iodine intake. Clin Endocrinol 1997; 47:87–92.
35. *Jukić T, Labar Ž, Kusić Z.* Subclinical hypothyroidism. Acta Clin Croat 2001;40:313–7.
36. *Jukić T, Labar Ž.* Lukinac LJ, Kusić Z. Supklinička hipotireoza u osoba starije životne dobi. Knjiga sažetaka Trećeg hrvatskog endokrinološkog kongresa 2003;OP/08: 29.
37. *Bravermann LE, Utiger RD.* Introduction to hypothyroidism. U: Bravermann LE, Utiger RD, ur. Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text, 9. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005;697–9.
38. *Ladenson PW.* Diagnosis of hypothyroidism. U: Bravermann LE, Utiger RD, ur. Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text, 9. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005, str. 857–63.
39. *Roberts Caroline CGP, Landenson PW.* Hypothyroidism. Lancet 2004; 363:793–803.
40. *Weetman AP.* Chronic autoimmune thyroiditis. U: Bravermann LE, Utiger RD, ur. Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text, 9. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005, str. 701–13.
41. *Iagaru A, Ross McDougall I.* Treatment of thyrotoxicosis. J Nucl Med 2007;48:379–89.
42. *Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE.* The effects of amiodarone on the thyroid. Endocr Rev 2001;22:240–54.
43. *Van Vliet G.* Hypothyroidism in infants and children: congenital hypothyroidism. U: Bravermann LE, Utiger RD, ur. Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text, 9. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005, str. 1033–41.
44. *Bravermann LE, Utiger RD.* Introduction to thyrotoxicosis. U: Bravermann LE, Utiger RD, ur. Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text, 9. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005, str. 453–5.
45. *Ladenson PW.* Diagnosis of thyrotoxicosis. U: Bravermann LE, Utiger RD, ur. Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text, 9. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005, str. 659–64.
46. *Marqusee E, Haden ST, Utiger RD.* Subclinical thyrotoxicosis. Endocrinol Metab Clin North Am 1998;27:37–49.
47. *Fatourechi V.* Subclinical thyroid disease. Mayo Clin Proc. 2001;76: 413–7.
48. *Weetman AP.* Graves Disease. N Engl J Med 2000;343:1236–48.
49. *Reinwein D, Benker G, Konig MP.* The different types of hyperthyroidism in Europe. Results of a prospective survey of 924 patients. J Endocrinol Invest 1988;11:193.
50. *Davies TF.* The pathogenesis of Graves' disease. U: Bravermann LE, Utiger RD, ur. Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text, 9. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005, str. 457–73.
51. *Corvilain B, Dumont JE, Vassart G.* Toxic adenoma and multinodular toxic goiter. U: Bravermann LE, Utiger RD, ur. Werner and Ingbar's. The Thyroid – a Fundamental and Clinical Text, 8. izd. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2000, str. 564–72.
52. *Laurberg P, Pedersen KM, Vestergaard H, Sigurdsson G.* High incidence of multinodular toxic goitre in the elderly population in a low iodine intake area vs. high incidence of Graves' disease in the young in a high iodine intake area: comparative surveys of thyrotoxicosis epidemiology in East-Jutland Danemark and Iceland. J Intern Med 1991; 229:415–20.
53. *Farwell AP.* Subacute thyroiditis and acute infectious thyroiditis. U: Bravermann LE, Utiger RD, ur. Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text, 9. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005, str. 536–47.
54. *Lazarus JH.* Sporadic and postpartum thyroiditis. U: Bravermann LE, Utiger RD, ur. Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text, 9. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005, str. 524–35.
55. *Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC i sur.* Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. N Engl J Med 1999;341:549–55.

56. *Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE i sur.* Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. J Med Screen 2000;7:127–30.
57. *Leung AS, Miller LK, Koonings PP, Montoro M, Mestman JH.* Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. Obstetr Gynecol 1993;81:349–53.
58. *Lincoln SR, Ke RW, Kutteh WH.* Screening for hypothyroidism in infertile women. J Reprod Med 1999;44:455–7.
59. *Tanis BC, Westendorp RGJ, Smelt AHM.* Effect of thyroid substitution on hypercholesterolaemia in patients with subclinical hypothyroidism: A reanalysis of intervention studies. Clin Endocrinol (Oxf) 1996;44:643–9.
60. *Hak AE, Pols HAP, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JCM.* Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. Ann Inter Med 2000;132:270–87.
61. *Danese MD, Powe NR, Sawin CT, Ladenson PW.* Screening for mild thyroid failure at the periodic health examination: a decision and cost effectiveness analysis. JAMA1996; 276:285–92.
62. *American Association of Clinical Endocrinologists.* Clinical practice guidelines for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. Jacksonville, 1996: http://www.aace.com/clinguideindex.htm.
63. *Glenn GC.* Laboratory Testing Task Force of the College of American Pathologists. Practice parameter on laboratory panel testing for screening and case finding in asymptomatic adults. Arch Pathol Lab Med 1996;120:929–43.
64. *Sarnavka V.* Novorođenački skrining. Paediatr Croat 2004;48(Suppl 1): 197–203.

* * *

Vijesti
News

EPOS
European Paediatric Orthopaedic Society

HRVATSKO DRUŠTVO ZA DJEČJU ORTOPEDIJU

HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR · 1874 ·

Europsko društvo za dječju ortopediju (EPOS) u suradnji s Hrvatskim društvom za dječju ortopediju (HDDO) Hrvatskoga liječničkog zbora organiziraju 29. godišnji kongres EPOS-a. Kongres će se održati u Zagrebu, u hotelu Westin od 7. do 10. travnja 2010. godine.

Najnovija dostignuća struke biti će prikazana u okviru glavne teme kongresa – gornji ekstremitet. Uz to biti će izloženo približno 80 znanstvenih usmenih priopćenja i stotinjak e-postera o svim područjima dječje ortopedije. Tijekom kongresa će se održati poseban tečaj s desetak predavanja najboljih europskih i američkih dječjih ortopeda o Legg-Calvé-Perthesovoj bolesti povodom 100-godišnjice otkrića, kao i dva instrukcijska tečaja o metodama fiksacije kod korektivnih osteotomija i kod osteogenesis imperfekta.

Kako bi što više domaćih zainteresiranih stručnjaka moglo sudjelovati u radu kongresa, HDDO je dogovorio posebne cijene kotizacija: za uplatu kotizacije do 14. 2. 2010. godine: 200 eura za studente, stažiste, liječnike koji nisu po specijalizaciji ortopedi i za hrvatske liječnike – ortopede članove EPOS-a, te 300 eura za hrvatske liječnike – ortopede koji nisu članovi EPOS-a; jednodnevna kotizacija je 100 eura.

Sve ostale obavijesti (program sastanka, društveni program i ostale uvjete vezane za registraciju i hotelski smještaj) potražite na www.epos.efort.org/zagreb2010 ili kod tehničkog organizatora www.otours.hr

PRVA OPERACIJA NA OTVORENOM SRCU U HIPOTERMIJI U HRVATSKOJ IZVEDENA 1957. GODINE

FIRST OPEN HEART SURGERY IN HYPOTHERMIA IN CROATIA PERFORMED IN 1957

MIROSLAV HROMADKO, STELLA FATOVIĆ-FERENČIĆ*

Deskriptori: Inducirana hipotermija – povijest, metode; Pulmonalna stenoza – povijest, kirurgija; Kardiokirurški zahvati – povijest, metode; Hrvatska

Sažetak. U Zagrebu je na kirurškom odjelu, kasnije Kirurškoj klinici Kliničke bolnice »Dr. O. Novosel«, sada »Merkur« 25. listopada 1957. godine prvi put izvedena operacija na otvorenom srcu, u hipotermiji. Zahvat je uspješno izveden na bolesnici sa stenozom valvule pulmonalne arterije pod kontrolom oka, uz prekid venske cirkulacije. Bio je to prvi operacijski postupak primjenom hipotermije izvršen ne samo na području Hrvatske već vjerojatno i na području tadašnje Jugoslavije.

Descriptors: Hypothermia, induced – history, methods; Pulmonary valve stenosis – history, surgery; Cardiac surgical procedures – history, methods; Croatia

Summary. In Zagreb, at the Surgical Department of University Hospital »Dr Ozren Novosel«, today »Merkur« the first operation in hypothermia was performed on October 25th, 1957, on the patient with pulmonary valve stenosis. It allowed total circulatory interruption to do the operation in the open heart successfully, and this was the first such operation not only in Croatia but in the broader context of former Yugoslavia.

Liječ Vjesn 2009;131:339–341

Zadivljujući je podatak iz povijesti medicine, da je u Antici Hipokrat znao i koristio hipotermiju i možda je to razlog što je Klio, muza povijesti, za ovaj rad izabrala pacijenticu po imenu Atina rodom iz grada koji se je stoljećima nazivao Monastiri.

S. Fila

Hipotermija je stanje koje nastaje slučajno ili namjerno pothlađivanjem organizma ispod tjelesne temperature od 35 °C.

Primjena inducirane hipotermije kao terapijskog postupka opisana je već u antičko doba. Poznato je, primjerice, da je Hipokrat liječio ranjene vojnike primjenom snižavanja tjelesne temperature uranjanjem u snijeg i led.[1] Tijekom povijesti zabilježena su pojedinačna iskustva liječnika ili kirurga. Koncem 18. stoljeća James Currie (1756–1805) proučavao je postupke rashlađivanja organizma u tretmanu raznih bolesti, osobito febrilnih stanja.[2] Za vrijeme Napoleonova pohoda na Rusiju Dominique Jean Larrey (1766–1842) uočio je da je veći morbiditet i mortalitet bio kod ranjenih časnika liječenih u toplim prostorijama nego u vojnika koji su bili prepušteni lošim uvjetima na hladnoći.[3] William Osler (1849–1919) rabio je hipotermiju u liječenju tifoida te je nakon primjene postupka zabilježio pad smrtnosti u bolnici Johns Hopkins. Alfred Blalock (1899–1964) rabi analgetično djelovanje lokalnog pothlađivanja za amputaciju gangrenoznog ekstremiteta u starijih bolesnika,[4] a hipotermija je zainteresirala i američkog neurokirurga Templea Faya (1895–1963) koji objavljuje dobre rezultate liječenja ozljeda glave primjenom ovog postupka. Ipak, pionirom uvođenja hipotermije u kardiokirurgiju pedesetih godina prošlog stoljeća smatramo Wilfreda Bigelowa (1913–2005), kirurga iz Toronta, koji je uz navedeno poznat i po otkriću srčanog elektrostimulatora. Operacije u hipotermiji omogućile su kirurzima desetominutni kirurški zahvat pod kontrolom oka na otvorenom srcu uz prekid cirkulacije, a da funkcija mozga zbog prolazne ishemije ne bude oštećena.[5–7] Prvi zahvat zatvaranja septalnog defekta s prekidom venskog krvotoka na otvorenom srcu u hipotermiji izveli su 1953. g. Lewis i Taufic.[8] Korekciju sekundarnog defekta septuma i disciziju izolirane stenoze valvule pulmonalne arterije u hipotermiji objavili su iste godine H. Swan i suradnici.[9–11]

Pretečom kardiokirurgije u Hrvatskoj smatramo Miroslava Čačkovića (1865–1930), liječnika u bolnici »Sestre milosrdnice« u Zagrebu, koji je 1908. g. uspješno izveo otvorenu masažu srca kao reanimacijski postupak prilikom intraoperacijskog srčanog aresta.[12] Uz navedeno, nacionalnu stručnu literaturu obogatio je radovima o ozljedama srca koje je objavio u Liječničkom vjesniku u razdoblju od 1900. do 1915. g.[13] Nakon ovih početaka pojavljuju se radovi i ostalih liječnika koji se bave ovom problematikom pa su nam u hrvatskoj medicinskoj historiografiji ostale zabilježene operacije strijelnih rana i ozljeda na srcu te nekoliko kirurški zbrinutih ozljeda srca tridesetih i četrdesetih godina prošloga stoljeća.[13] Operativno liječenje prirođenih srčanih anomalija počinje na našem području, prema podatcima koje objavljuju Branko Oberhofer (1913–1985) i sur., u Kirurškoj klinici »Rebro« 1950. godine kada u Zagreb na inicijativu Andrije Štampara dolazi tim stručnjaka Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) koji se bavio srčanim anomalijama.[14] Oberhofer potom objavljuje podatke o četiri

* **Akademija medicinskih znanosti Hrvatske** (prof. dr. sc. Miroslav Hromadko, dr. med.), **Zavod za povijest i filozofiju znanosti, Odsjek za povijest medicinskih znanosti HAZU** (prof. dr. sc. Stella Fatović-Ferenčić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. S. Fatović-Ferenčić, Zavod za povijest i filozofiju znanosti, Odsjek za povijest medicinskih znanosti HAZU, Zagreb, Gundulićeva 24/III, e-mail: stella@hazu.hr

Primljeno 12. svibnja 2009., prihvaćeno 7. listopada 2009.



Slika 1. *Protokol Kirurške klinike »Dr. Ozren Novosel« iz 1957. Operaciju je izveo prof. dr. Branko Oberhofer, uz asistenciju dr. Ive Mlinarića i dr. Mladena Štulhofera. Anesteziju s hipotermijom vodio je dr. Miroslav Hromadko (ref. 15)*

Figure 1. *Protocol of the Surgical Department, University Hospital »Dr. Ozren Novosel« from 1957. The surgery was performed by Professor Oberhofer, assisted by Dr. ivo Mlinarić and Dr. Mladen Štulhofer. Anesthesia with hypothermia was conducted by Dr. Miroslav Hromadko*

slučaja operacije Fallotove tetralogije Blalockovom anastomozom.[14] Uz navedeno ovaj je kirurg 1951. godine učinio prvu »zatvorenu« operaciju stenoze mitralnih zalistaka.

Bilo je to vrijeme u kojem kardiokirurgija hvata zamah i kada u svijetu dominiraju operacije uz očuvan krvotok, tzv. zatvorene ili slijepe metode, a ulažu se napori da se svlada mogućnost operiranja »pod okom«, tj. na suhom, mirnom i otvorenom srcu. To se postizalo s pomoću hipotermije i uz pomoć izvantjelesnog krvotoka. Bigelow, Lewis, Taufic i Swan dokazali su da se u hipotermiji može prekinuti krvotok na ograničeno vrijeme bez oštećenja mozga. Organizam se može hladiti površinski (u hladnoj kupki ili posebnim napravama), vensko-venskim hlađenjem krvi i vensko-arterijskim hlađenjem, ili pak u kombinaciji s aparatom srce-pluća. Liječnici u Hrvatskoj prate razvoj kardiokirurških metoda u svijetu, razmjenjuju iskustva i uvode pojedine postupke i u naše bolnice. Jedan od takvih zahvata u to vrijeme napravljen je 25. listopada 1957. godine u Kirurškoj klinici bolnice »Dr. O. Novosel«, danas Kliničkoj bolnici »Merkur«. Riječ je o prvoj operaciji u kontroliranoj hipotermiji pod kontrolom oka uz prekid venske cirkulacije u bolesnice sa stenozom valvule plućne arterije. Bila je to prva takva operacija u hipotermiji na našem području. Operaciju je napravio kirurg Branko Oberhofer, a anesteziju s hipotermijom vodio je Miroslav Hromadko[15] (slika 1).

Premda je riječ o prvoj primijenjenoj provociranoj kontroliranoj umjerenoj hipotermiji (32 °C – 28 °C) imerzijom bolesnice u hladnu vodu u nas, čime je pod kontrolom oka na otvorenom srcu s prekidom venske cirkulacije prvi put izvršena discizija stenozirane valvule plućne arterije, ova operacija do sada nije opisana u hrvatskoj medicinskoj publicistici. Štoviše, članci koji referiraju o ovom operativnom postupku smještaju ga u 1960. godinu,[16] dakle pune tri godine nakon stvarnog događaja.

Ovim smo radom, stoga, željeli skrenuti pozornost šire medicinske javnosti na usvajanje i primjenu kirurških postupaka na području Hrvatske koji nisu zaostajali za onima u vodećim europskim i svjetskim klinikama. Uz navedeno na temelju sačuvanih povijesti bolesti Kliničke bolnice »Merkur« korigirali smo postojeću historiografiju datirajući izvedeni operacijski postupak u hipotermiji u 1957. godinu (slika 1).

Prikaz bolesnice

Bolesnica A. S. u dobi od 21 godine iz Bitole u R. Makedoniji primljena je na kirurški zahvat stenoze valvule plućne arterije. Dijagnoza je postavljena na temelju anamnestičkih podataka i kliničke slike koji su upućivali na zapreku u protoku krvi u području plućne arterije.[15]

Klinički je bila vidljiva distenzija jugularnih vena, a kod fizičkog napora javljala se subungvalna cijanoza prstiju. Iz anamneze se doznalo da je imala povremeno vrtoglavice, a u fizičkom naporu u nekoliko navrata i nesvjesticu.

Radiološkim pretragama i kateterizacijom desnog dijela srca s mjerenjem tlaka u desnom ventrikulu i pulmonalnoj arteriji (koji je iznosio 160/5 mm Hg, dok je u pulmonalnoj arteriji bio 20/10 mmHg) dijagnoza je bila potvrđena. Na temelju tih nalaza bolesnica je imala apsolutnu indikaciju za operaciju.

U to se vrijeme operacija valvulotomije u beskrvnom području i pod kontrolom oka mogla učiniti isključivo uz primjenu aparata za izvantjelesni krvotok ili u hipotermiji. Budući da bolnica »Dr. O. Novosel«, u koju je bolesnica primljena, tada nije imala aparat za izvantjelesni krvotok, jedini izvedivi postupak bio je operacija u hipotermiji. Odlučeno je da se zahvat na otvorenom srcu učini u provociranoj kontroliranoj hipotermiji s time da se temperatura tijela bolesnice spusti ispod 30 °C. Time je omogućen prekid cirkulacije na 6 minuta, a tolerancija ishemije mozga bez opasnosti do 15 minuta, što su svojim iskustvom potvrdili i različiti autori u tada objavljivanoj literaturi.[8–10]

Premedikacija: petantin, klorpromazin i fenergan. Indukcija kemital, sukcinilkolin intubacija, nakon čega se anestezija nastavila dušičnim oksidulom, kisikom i niskom koncentracijom etera. Površinsko hlađenje provedeno je uranjanjem bolesnice u hladnu kupelj u vodi u kojoj je bio led. Tjelesna temperatura mjerena je preko sonde uvedene u jednjak spojene s elektrotermometrom (Dameka), koji je u tu svrhu bio posuđen iz Instituta »Ruđer Bošković«. Venski pristup za intravensku nadoknadu proveo se preko obaju gornjih ekstremiteta, jer infuzija ili transfuzija krvi preko donjih ekstremiteta u hipotermiji nije povoljna. Hladnoća uzrokuje jaku vazokonstrikciju vena, a put preko vena noge je i dulji te se za nadoknadu uvijek rabe gornji ekstremiteti što se učinilo i u ovom slučaju. Nakon što je tjelesna temperatura pala na 31 °C bolesnica je izvađena iz rashladne kupke poslije čega je naknadni pad temperature bio zabilježen na 29,5 °C. Trajanje pothlađivanja do željene temperature trajao je oko 40 minuta.

Medijalnom sternotomijom u supinacijskom položaju prikazane su šuplje vene koje su obuhvaćene pupčanom vrpcom. Uzlazna aorta bila je oslobođena kako bi se mogla okludirati. Na stijenku plućne arterije postavljena je klema iznad koje je stijenka plućne arterije incidirana. Nakon što je venska cirkulacija prekinuta, klema ispod incidirane stijenke arterije otvori se kako bi se prikazala stenozirana valvula. Otvor na valvuli plućne arterije bio je promjera glavice pribadače. Valvula se discidirala te otvorila na normalan promjer. Potom su se arterija i desni ventrikul ispunili Ringerovom otopinom te se pustio protok venske cirkulacije. Incidirana stijenka arterije se iznad kleme sašila tekućim šavom. Od zatvaranja krvotoka i presijecanja stenozirane valvule do ponovnog stezanja kleme na mjestu incidirane stijenke arterije prošle su nepune četiri minute.

Anestezija je nastavljena dok bolesnica nije bila prirodno zatopljena toplim pokrivačima na tjelesnu temperaturu od 36 °C i do pojave spontane respiracije. Bolesnica se oporavila i zdrava je otpuštena kući.

Zaključak i rasprava

Jedan od važnijih koraka suvremene kirurgije srca učinjen je 1938. g. kada je u Bostonu s uspjehom prvi put podvezan Botallijev duktus arteriozus. Slijede operacije resekcije aorte kod prirođenog suženja u području istmusa, rješavanje pulmonalne stenoze s pomoću dilatatora te operacije mitralne stenoze. Na prijelomu prošlog stoljeća intenzivira se proučavanje patološke anatomije i fiziologije srca posebno vezano uz prirođene bolesti te razvoj pristupa njihovu kirurškom liječenju. Važni pomaci na području istraživanja srčane dinamike događaju se nakon uvođenja kateterizacije srca, mjerenja tlaka u srčanim šupljinama, određivanja zasićenosti kisikom, uvođenja angiokardiografije, ali i stalnim usavršavanjem anesteziologije.[17,18] Svoja iskustva o operaciji kongenitalne pulmonalne stenoze objavljuje Blalock 1946. godine,[19] a transventrikularnu valvulotomiju pulmonalne arterije prvi je učinio Brock 1948. godine. On je kroz stijenku desnog ventrikula uveo valvulotom u pulmonalnu arteriju koji je na nivou stenoze otvorio i raskinuo suženu valvulu.[20] Premda je kasnije valvulotom bio modificiran, loši rezultati operacije, izvedene »naslijepo«, naveli su brojne autore na razmišljanje o operaciji pod kontrolom oka na beskrvnom terenu.[21] Premda pionirom ideje operacija u hipotermiji smatramo Bigelowa, prvu takvu operaciju na otvorenom srcu izveli su Lewis i Taufic 1952. g. zatvorivši defekt interatrijskog septuma.[22,23] Time je omogućena i izvedba otvorene pulmonalne valvulotomije u beskrvnom terenu prije pojave izvantjelesnog krvotoka s pomoću aparata.[24,25]

Tijekom pedesetih i šezdesetih godina prošloga stoljeća zabilježena su iskustva pojedinih kirurških timova,[26] ali i komplikacije koje se tijekom operacija u hipotermiji mogu javiti poput npr. tresavice, hemoragijske dijateze, srčane aritmije, depresije SA čvora, bradikardije, fibrilacije ventrikula s krajnjim ishodom srčanog aresta itd.[26–30]

Operacije u hipotermiji prezentiraju se i na raznim kongresima te se od 1955. godine postupno počinju raditi i u europskim kirurškim klinikama.[31] U Hrvatskoj se operativna iskustva u primjeni ovog postupka usvajaju isključivo praćenjem literature, osobito radova Swana i Lewisa, pa je na temelju ovih radova i napravljena naša prva operacija u hipotermiji 1957. godine. Nemamo podataka o tome je li napravljena još koja slična operacija u kontroliranoj hipotermiji na našem području.

Hipotermija je tijekom kasnih šezdesetih godina postupno gubila na popularnosti, pa je djelomično i napuštena, da bi svoj povratak ponovno zabilježila razvitkom hladne kardioplegije sredinom 1970. godine.[17] Na području Hrvatske u to se vrijeme objavljuju eksperimentalni rezultati istraživanja na psima, tijekom kojeg je repariran defekt interventrikularnog septuma u hipotermiji i kardioplegiji. Polazeći od svojih rezultata, a referirajući se na rezultate uglavnom japanskih autora koji su se bavili ovom problematikom, autori upozoravaju na potrebu istraživanja ovog područja i na području Hrvatske kako bi ona imala prednost u odnosu na primjenu ekstrakorporalne cirkulacije kod operacija na otvorenom srcu, osobito kod male djece.[32]

Razvidno je da i na područje Hrvatske, premda u znatno manjem opsegu, pedesetih godina prošloga stoljeća prodiru novi operativni postupci liječenja kongenitalnih anomalija, ali i drugih srčanih bolesti. Naši liječnici prate svjetsku literaturu usvajajući operativne postupke na otvorenom srcu, nimalo ne zaostajući za europskim kirurškim centrima. Svrha ovoga rada bila je podsjetiti na povijesni događaj prve operacije u hipotermiji 1957. godine i time pridonijeti pozicioniranju hrvatske kardiokirurške historiografije u europski kontekst.

Napomena: *Rezultati ovog rada dio su istraživanja na projektu 101-1012555-2553 financiranom od Ministarstva znanosti, tehnologije i športa RH.*

LITERATURA

1. *Polderman KH.* Aplication of therapeutic hypothermia in ICU. Intens Care Med 2004;30:556–75.
2. *Forrester JM.* The Origins and fate of James Currie's Cold Water Treatment for Fever. Med Hist 2000;44:57–74.
3. *Fay T.* Refrigeration therapy. U: Glasser O, ur. Medical Physics. Chicago: Year Book Publishers; 1947, str. 1224.
4. *Blalock A.* Effects of Lowering Temperature of an Injured Extremity to Which a Tourniquet has been Applied. Arch Surg 1943;46:167–73.
5. *Bigelow WG, Callaghan JC, Hopps JA.* General Hypothermia for Experimental Intracardiac Surgery. Ann Surg 1950;132:531–7.
6. *Bigelow WG.* Hypothermia. Surgery 1958;43:683–7.
7. *Bigelow WG.* Cold Hearts: The Story of Hypothermia and the Pacemaker in Heart Surgery. Toronto; McClelland & Stewart; 1984.
8. *Lewis FJ, Taufic M, Varco RL, Niazi S.* The Surgical Anatomy of Atrial Septal Defects: Experiences with Repair Under Direct Vision. Ann Surg 1955;142(3):401–15.
9. *Swan H, Blaunt SG, Virtue RW.* Surgery by Direct Vision in the Open Heart during Hypothermia. JAMA 1953;153:1081–6.
10. *Swan H, Blaunt SG, Virtue RW, Blount S, Kircher T.* Hypothermia in Surgery – Analysis of 100 Clinical Cases. Ann Surg 1955;142:382–400.
11. *Swan H.* Current status of Hypothermia. Arch Surg 1954; 69:597–601.
12. *Čačković M.* O izravnoj masaži srca kao sredstvu oživljavanja. Liječ Vjesn 1908;30:193–201.
13. *Poljak Ž, ur.* Bibliografija Liječničkog vjesnika 1877–1977;1978,174.
14. *Oberhofer B, Oberhofer T, Gvozdanović V.* Kirurško liječenje prirođenih srčanih anomalija. Liječ Vjesn 1950;72:317–22.
15. *Protokol Kirurške klinike Bolnice Merkur iz 1957.* g. Arhiva Kirurške klinike.
16. *Sutlić Ž.* Kardijalna kirurgija u Hrvatskoj danas i sutra. Klinička Medicina u Hrvatskoj danas i sutra. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske; 2002, str. 149–67.
17. *Cooley DA.* Early Development of Congenital Heart Surgery: Open Heart Procedures. Ann Thorac Surg 1997;64:1544–48.
18. *Pasini M.* Današnje stanje kirurgije srca. Liječ Vjesn 1962;84:1099–111.
19. *Blalock A.* The Surgical Treatment of Congenital Pulmonic Stenosis. Ann Surg 1946;124:879–85.
20. *Potts WJ, Gibson S, Riker WL, Leninger CR.* Congenital pulmonary stenosis with intact ventriculary septum. JAMA 144:8,1950.
21. *Himmelstein A, Jameson A, Fishman A, Hamphreys G.* Closed transventricular valvulotomy for pulmonic stenosis. Description of a new valvulotome and results based on pressures during operation. Surgery 1957;42:121.
22. *Lewis JF.* Hypothermia in Cardiac and General Surgery. Minnesota Med 1955;38:77–83.
23. *Lewis FJ, Ring DM, Alden JF.* Technique for total body cooling of febrile gravely ill patients. Surgery 1956;40:465–70.
24. *Engel MA, Holswade GR, Goldberg HP, Lukas DS, Glenn F.* Regression after Open Valvulotomy of Infundibular Stenosis Accompanying Sever Valvular Pulmonic Stenosis. Circulation 1958; 16;862–71.
25. *Engel MA, Ito T, Goldberg HP.* The Fate of the Patient with Pulmonic Stenosis. Circulation 1964;30;554–61.
26. *Spencer FC, Bahnson HT.* Intracardiac surgery employing hypothermia and coronary perfusion performed on one hundred patients. Surgery 1959;46:987.
27. *Spencer FC, Bahnson HT.* The Present Role of Hypothermia in Cardiac Surgery. Circulation 1962;26:292–300.
28. *Engel MA, Redo SF, Stewart HJ.* Pulmonic stenosis: Direct Surgycal Approach. Surg Clin Norh Am 1961;41:377–83.
29. *Vandam LD, Burnap TK.* Hypothermia. N Engl J Med 1959;17: 595–603.
30. *Smith RM, Stetson JB.* Therapeutic Hypothermia. N Engl J Med 1961; 7:1097–103.
31. *Rainer G.* Interview with Gerhard Brom. www://www.ctsnet.org/selections/residents/pioneerinterviews/article-5.html
32. *Kraljević Lj, Sokolić J, Ditrih Z, Jakobušić A, Blažić J.* Interventrikularni defekt septuma u hipotermiji i kardioplegiji. Liječ Vjesn 1969; 91:487–93.

Pismo uredniku
Letter to the Editor

O (internističkoj) propedeutici

On (internal) propedeutics

Poštovani gospodine uredniče,

deset je godina prošlo od objave našega posljednjeg udžbenika internističke propedeutike.[1] Njegova »dugovječnost« stvara privid da se ne događa ništa što zahtijeva promjene u podučavanju i primjeni propedeutičkih metoda i vještina. Činjenica je da smo u međuvremenu bolesnika »podijelili« u sustave i organe, znanje o njemu povećali, ali saželi u specijalnosti, a svoju pozornost sve više usmjeravali prema bolesti. Povećalo se znanje i »znanja« bolesnika o bolestima zahvaljujući medijima, promijenili su se uvjeti rada zdravstvenih djelatnika, a propuštena je prilika za aktivnu kooperaciju i bolje međusobno razumijevanje. U takvim okolnostima nameće se pitanje načelne naravi: je li, a ako jest, zašto je i na kakvim promjenama potrebno inzistirati upravo u propedeutičkom dijelu medicinske edukacije? Valja se nadati da autori novog izdanja ili novog udžbenika propedeutike, a pogotovo nastavnici, neće zanemariti odgovor. Moj je afirmativan.

Propedeutika predstavljena studentima u pretkliničkoj nastavi dijeli se ovisno o dobi osoba koje traže pomoć i vrsti specijalnosti koja im tu pomoć pruža. Internistička ga upoznaje s osnovama dijagnostike odraslih osoba: anamnezom, pregledom i promatranjem potencijalnih i stvarnih bolesnika ili invalida. Međutim, očit je izostanak adekvatnog obrazovanja u pogledu danas sve učestalije gerijatrijske populacije. Nepotrebno je uvjeravati u posebnosti organizma čovjeka starije dobi, osobito u psihičkom području, koje se bitno razlikuje od onog u srednjoj dobi života, pa i potrebi poduke o tim bolesnicima.[2]

Nadalje, udžbenici internističke propedeutike, iako ponajprije namijenjeni studentima medicine, godinama su služili i u edukaciji medicinskih sestara pa i praksi obih struka nakon završetka studija. Međutim, potreba upoznavanja liječnika i medicinskih sestara s tom osnovom dijagnostike nije jednaka, kao što nisu jednake ni njihove uloge, zadaci, ciljevi i problemi s kojima se u radu s bolesnicima susreću. Naime, dok se dijagnoza liječnika odnosi na bolest i medicinsku intervenciju koja slijedi nakon nje, sestrinska se dijagnoza odnosi na probleme koji se javljaju u bolesne ili invalidne osobe u vezi s njihovim stanjem i potrebama, a osnova su zdravstvene njege.[3–5] U tom smislu nužno je razdvajanje tih dvaju nastavnih sadržaja i uz udžbenike namijenjene budućim liječnicima, objavljivanje sestrinskih. To bi bio i doprinos razgradnji još uvijek u nas uvriježenog mišljenja da su medicinske sestre liječnički pomoćnici ili još gore prakse, da u ambulantama primarne zdravstvene zaštite obavljaju administrativne poslove.

U dosadašnjoj nastavi i udžbenicima internističke propedeutike često je nedovoljno razlikovanje pa i isprepletanje pojmova propedeutike i semiologije. Propedeutika je *pretklinički* nastavni predmet. Rezultati njezine primjene osnova su privremene, »radne« dijagnoze. Do konačne dijagnoze većinom dolazimo povezivanjem na taj način stečenih informacija s nalazima laboratorijskih i instrumentalnih pretraga. Te su pretrage nekoć bile logično i ciljano odabirane, dok su danas, zbog tehnološkog razvitka medicine, sve brojnije i sve češće rutinski primjenjivane. Pritom je, nažalost, donekle potisnut važan obrazovni element uočavanja i rješavanja problema, odabira prioriteta i evaluacije postignutoga. Semiologija pak sastavni je dio *kliničkih* predmeta, prikaz simptoma i znakova karakterističnih za već definirane bolesti. Stoga je u budućnosti potrebno iz nastave i udžbenika propedeutike izostaviti semiološke prikaze ili ih svesti na najmanju mjeru, a prikazati ih u kliničkoj nastavi, potpomognuto i udžbenicima te vrste, koji također u nas još nedostaju.

Najveći su, međutim, u propedeutici problemi sadržajne prirode. Dok u edukaciji propedeutičkih vještina još uvijek postoji nekritično zadržavanje nepotrebnih, nepouzdanih i neprovjerenih vještina, istodobno je evidentan nedostatak poduke iz zdravstvene psihologije i komunikologije. Na neke od spomenutih vještina, još prije gotovo pola stoljeća upozorio sam osvrtom objavljenim u Liječničkom vjesniku[6] i potkrijepio primjerima iz pulmologije. Na primjer, kao nelogičnu pa i opasnu za bolesnika, tada sam odbacio Hipokratovu sukusiju kao »dokaz« likvidopneumotoraksa potresanjem bolesnikova prsnog koša i slušanjem kako padaju kapi sa svoda torakalne šupljine na razinu tekućine *(gutta cadens metallica)*. Sličnu sudbinu namijenio sam i nekim perkutornim znakovima, nepouzdanim zbog ovisnosti o nizu čimbenika, poput ispitanikove dubine udaha, debljine njegova potkožnog tkiva, vještine i snage kojom je izveden perkusijski udarac ili ispitivačeve (ne)sposobnosti percepcije izazvanog zvuka, a od auskultacijskih, pokušaje da se *sluhom* utvrdi je li nešto suho ili vlažno (hropac), to više što je u pitanju samo manje ili više tekući supstrat. Danas bih njima pridodao palpacijsko utvrđivanje pektoralnog fremitusa te auskultacijsko prepoznavanje i razlikovanje monofonih, polifonih, sinkronih, asinkronih i sekvencijalnih plućnih fenomena. Uostalom, praksa je većinu njih već spontano odbacila, oslanjajući se na pouzdanije instrumentalne pretrage, posebno radiološke, ultrazvučne, magnetskorezonantne te provjeravane u laboratorijima za funkcionalna istraživanja. Prema tome, od dosadašnjih pulmoloških fizikalnih pregleda opravdano je zadržavanje inspekcijskih i većine palpacijskih, od perkutorih orijentacijske i usporedne perkusije, određivanje širine sredoprsja te mjesta, veličine i smjera pokretanja plućnih baza pri disanju, a od auskultacijakih vještina, vrste i načina disanja te lokalizaciju ili rasprostranjenost patoloških šumova, hropaca, krepitacije i pleuralnog trenja, ondje gdje postoje. Nasuprot takvom razmišljanju, danas se u praksi već javljaju ekstremni stavovi da se patološki auskultacijski fenomeni samo registriraju, ali ne diferenciraju niti tumače, nego služe samo kao poticaj za primjenu sigurnijih, instrumentalnih pretraga. Da to nije opravdano, primjer su krepitacije, osobito važnost njihova ranog prepoznavanja, lokalizacije ili rasprostranjenosti te odnosa prema dijelu udisaja. Naime, krepitacije na kraju inspirija nad plućnim bazama važan su znak kongestije uoči

prijetećeg edema pluća, a lokalizirane podalje od plućnih baza, znak su intersticijske infiltracije plućnog parenhima, npr. intersticijske upale pluća. To je posebno važno u »terenskim« uvjetima rada, jer u prvom slučaju pravovremena intervencija može spasiti život bolesniku, a u drugome doprinos je ranoj odluci o izboru adekvatnog antibiotika, različitog u liječenju intersticijske i alveolarne pneumonije. Slična razmišljanja postoje i u drugim granama internističke i ne samo internističke propedeutike. Napokon, ako postoji sumnja u vjerodostojnost nekoga fizikalnog nalaza, jedini su način provjere kontrolirani slijepi pokus i korelacija nađenoga s instrumentalno provjerenim, što danas također u tom području nedostaje, a može biti izazov mladim istraživačima.

U pogledu nedostatne psihološke naobrazbe to je u prvom redu nedovoljno ili zakasnjelo poznavanje odnosa zdravstvenih radnika i bolesnika,[7] a zatim i nepoznavanje komunikacijskih metoda prisutno ne samo kod studenata nego i u većine nastavnika. Primjer za to nedavno je u nas održan Kongres psihoonkologije na visoko specijaliziranoj razini, namijenjen unaprjeđenju psihološko-psihoterapijske pomoći te opće humane skrbi za onkološke bolesnike i njihove obitelji. Nameće se pitanje, gdje i kada tijekom studija liječnik primarne zdravstvene zaštite ima priliku upoznati se s tim problemom, da bi i sam pravilno postupio ili procijenio potrebu pomoći specijalista psihijatra. Tri su područja potrebe osnovne psihološke i komunikacijske edukacije posebno osjetljiva. Prvo je razgovor s bolesnikom pri uzimanju anamneze koji danas sve više sliči ispunjavanju administrativnog upitnika, a dodatno je opterećen upotrebom pomagala, poput pisaćeg stroja, računala ili mikrofona. Drugo, još osjetljivije, pri upoznavanju je bolesnika s prirodom i dijagnozom njegove bolesti, većinom bez dovoljnog ili ikakvog znanja kako će on reagirati.[9,10] Treće je pri bolesnikovu odlasku iz ambulante ili bolnice, gdje su upute za daljnje liječenje, a posebno upoznavanje s (nepovoljnom) prognozom šture ili su svedene na obećanje da će »sve pročitati« u otpusnom pismu, koje u pravilu kasni. Posljedice su česta nezadovoljstva bolesnika, povećanje privlačnosti skupih privatnih ordinacija, ali nažalost i otvaranje prostora pojavi i djelovanju raznih alternativnih »iscjelitelja«. Iako je dio odgovornosti za spomenuto već u neadekvatnom izboru kandidata pri upisu u škole i na fakultete, nedostatnim materijalnim sredstvima, kao i apsurdnim ambulantnim normativima vremena posvećenog bolesniku, najvažniji pripada neprilagođenosti metoda i programa nastave potrebama zdravstvene prakse. Ne možemo se izgovarati da na to nismo bili upozoreni, jer upravo o tome je već krajem prošlog stoljeća iscrpno pisao Havelka u udžbeniku zdravstvene psihologije.[11]

Napokon, nekoliko riječi i o tehničkoj strani ovog problema, posebno u pogledu nastavnih pomagala. Naime, uz postojeća slikovna, zbog dinamike nekih pojava, osjeća se nedostatak uvjerljivijih filmskih pomagala, a česta nedostupnost adekvatnog bolesnika upravo u vrijeme poduke o zvukovnim fenomenima, zahtijeva i auditivne snimke, kojih također u nas još nema.

Smatram da su spomenuta zapažanja dovoljan razlog i poticaj za promjene u nastavi propedeutike. Iako je nepopularno citirati samoga sebe, završio bih posljednjom rečenicom iz ranije spomenutog osvrta:[6] »U svim ostalim slučajevima moramo paziti da ne postanemo slični čovjeku, koji u sedmom deceniju dvadesetog stoljeća prislanja uho na tračnice, osluškujući dolazi li vlak.« Potrebno je samo promijeniti nadnevak.

Prim. dr. sc. Hrvoje Harambašić, dr. med.
umirovljeni predstojnik pulmologije
u Klinici za plućne bolesti »Jordanovac«, Zagreb

LITERATURA

1. *Metelko Z, Harambašić H.* Internistička propedeutika i osnove fizikalne dijagnostike. Zagreb: Medicinska naklada; 1999, str. 351.
2. *Duraković Z i sur.* Gerijatrija, medicina starije dobi. Zagreb: Poslovne informacije, d.o.o.; 2007, str. 600.
3. *Fučkar G.* Uvod u sestrinske dijagnoze. Zagreb: Hrvatska udruga za sestrinsku edukaciju; 1996. str. 186.
4. *Proces zdravstvene nege.* Svetska zdravstvena organizacija; Regionalni biro za Evropu. Ljubljana: Savez društva medicinskih sestara Slovenije; 1986, str. 64.
5. *Prlić N.* Zdravstvena njega, l. izd. Zagreb: Školska knjiga; 1995, str. 297.
6. *Harambašić H.* Jučer, danas, sutra. Liječ Vjesn 1966;88:294–6.
7. *Krizmanić M.* Zdravstvena psihologija. U: Petz B, ur. Psihologijski rječnik. Zagreb: Prosvjeta; 1992, str. 510.
8. *Novosel P.* Komuniciranje. U: Kolesarić V, Krizmanić M, Petz B, ur. Uvod u psihologiju; Suvremena znanstvena i primijenjena psihologija. Zagreb: Grafički zavod Hrvatske; 1991, str. 305–33.
9. *Krizmanić M.* Može li psihologija pomoći održavanju zdravlja i liječenju bolesti? U: Kolesarić V, Krizmanić M, Petz V, ur. Uvod u psihologiju. Zagreb: Grafički zavod Hrvatske; 1991, str. 305–448.
10. *Krizmanić M, Harambašić H, Kolesarić V.* Reći ili ne reći istinitu dijagnozu bolesniku oboljelom od maligne bolesti – stvarna dilema ili krivo postavljeno pitanje. Primijenjena psihologija 1986;7:108–11.
11. *Havelka M.* Zdravstvena psihologija. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1988, str. 215.

POZIV: IZRADA SMJERNICA ZA STRUČNI RAD

Poštovane kolegice i poštovani kolege,

liječnički je rad opterećen posebnostima koje nema ni jedan drugi posao. Mislim da ih nije potrebno nabrajati, ali je važno reći da su uza sve te posebnosti propusti mogući. Kao što sami znate i pravnici i predstavnici medija budno paze na sva takva događanja da bi ih pretvorili u senzacionalizam ili profit. Svi zajedno moramo raditi više i uspješnije da bi propusta bilo što manje.

Osnovu sigurnosti rada svih liječnika čine najmanje dva procesa: ispravna i potpuna medicinska dokumentacija i nacionalne usuglašene smjernice kojih se liječnik treba pridržavati u svakodnevnom radu.

Ispravna i potpuna medicinska dokumentacija mora ostati kao pismeni dokument kada i što je bolesniku napravljeno. U problemima koji prate svakodnevni rad dokumentacija je ogledalo i dokument opravdanja u stanjima nesporazuma između liječnika, zdravstvenih djelatnika i bolesnika.

Nacionalne usuglašene smjernice drugi su važan dio u liječničkome svakodenvnom radu. Postupanje u skladu sa smjernicama potvrđuje ispravnost postupka primjenjenog za bolesnika.

U skladu s time molim predsjednike stručnih društava HLZ-a da objave nacionalno usuglašene smjernice iz svoga područja na internetskim stranicama Hrvatskoga liječničkog zbora što je moguće prije.

Dokument koji bi trebalo poslati za objavu na internetskim stranicama jesu:

1. nacionalno usuglašene smjernice raspravljene i prihvaćene na sastanku odgovarajućeg društva Hrvatskoga liječničkog zbora, s datumom usklađivanja (idealna varijanta) ili
2. inozemne smjernice s kojima je društvo Hrvatskoga liječničkog zbora suglasno za uporabu u Hrvatskoj (ova varijanta uključuje dozvolu odgovarajućeg inozemnog foruma koji je smjernice donio, ili samo internetsku adresu koja će se objaviti na stranicama Hrvatskoga liječničkog zbora i koja se može pozvati, s datumom donošenja). lako se često u inozemnoj literaturi mogu naći slične smjernice, društvo bi se moralo odlučiti za jednu koja će biti na internetskoj stranici. Cilj je svakako što je moguće ranije pripremiti vlastite nacionalne smjernice koje će uključiti i posebnosti zdravstvenih problema u Hrvatskoj (prve takve smjernice Endokrinološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora možete vidjeti na internetskoj stranici Hrvatskoga liječničkog zbora – www.hlz.hr (http://www.hlz.hr/portal/index.php?option=com_content&view=article&id=40&Itemid=79).)).

Predsjednik HLZ-a
prof. dr. sc. Željko Metelko

* * *

Knjiga »Liječnici u trećoj dobi«

Knjiga »Liječnici u trećoj dobi« u izdanju Hrvatskog društva umirovljenih liječnika HLZ-a može se kupiti kod gdje Draženke Kontek u HLZ-u, Šubićeva 9 (molimo kontaktirati je na tel. 01/4693-300) ili uplatom od 100 kuna na žiro račun 2360000-1101214818 pozivom na broj 268-97 i naznakom »za knjigu«.

Osim stručnog dijela sadrži literarne radove, uspomene liječnika, anegdote i šale.

Narudžbom od 10 primjeraka na više ostvaruje se popust od 20% pa je tada cijena knjige 80 kuna.



In memoriam
Obituaries

Prim. dr. Milica Potkonjak-Sekso
13. 6. 1924. – 14. 7. 2008.



Tiho, kao što je živjela svoje posljednje godine, napustila nas je prim. dr. Milica Potkonjak-Sekso, liječnica u Klinici za dječje bolesti Šalata, te krenula put druge obale mitske Modre rijeke, osmišljene u viziji pjesnika Maka Dizdara. Rođena je u Gospiću gdje je završila osnovnu školu, a potom 1943. godine gimnaziju u Osijeku. Željela je započeti studij medicine, ali je zbog ratnih prilika ipak ostala u Osijeku i radila pomoćne poslove na Kirurškom odjelu Opće bolnice sve do kraja 1944. godine, kada je mobilizirana i do završetka Drugoga svjetskog rata radila u sanitetu JA. Studij medicine započela je početkom 1946. godine na Medicinskom fakultetu u Zagrebu i diplomirala 1952. godine. Početkom 1953. započela je jednogodišnji pripravnički staž, a potom je tri godine radila kao volonter u Klinici za dječje bolesti Šalata. Početkom 1957. godine je na temelju natječaja, koji je raspisalo Tajništvo Medicinskog fakulteta, izabrana za liječnika na specijalizaciji iz pedijatrije. Specijalizaciju, koja je po tadašnjim propisima trajala tri godine, završila je 1959. godine i s odličnim uspjehom položila specijalistički ispit (predsjednica ispitne Komisije bila je prof. dr. Fischer-Sartorius).

Ubrzo zatim primljena je u stalni radni odnos na Medicinskom fakultetu odnosno u Klinici za dječje bolesti Šalata, gdje je pod vodstvom doc. dr. Aleksandra Tiefenbacha sudjelovala u liječenju djece s raznim krvnim bolestima i dodiplomskoj nastavi za studente medicine. Tih je godina bila vrlo aktivna u Zboru liječnika Hrvatske i Pedijatrijskoj sekciji Zbora, u stručnim aktivnostima Klinike te kao suradnica tada vodećih profesora pedijatrije (Niko Skrivanelli, Petar Erak, Zrinka Kalafatić i Aleksandar Tiefenbach) objavila više znanstvenih i stručnih radova u tada vodećim hrvatskim časopisima (Liječnički vjesnik, Jugoslavenska pedijatrija).

Ti su radovi bili u veoma širokom rasponu od studije epidemiologije i kliničke ekspresije poliomijelitisa, koji je tih godina bio velik zdravstveni problem, do istraživanja patogeneze i kliničke slike Hodgkinove bolesti u djece, učinaka splenektomije u djece s hereditarnom sferocitozom te klinike i terapije leukemije u dječjoj dobi.

Za iskazanu stručnost i doprinos razvitku dječje hematologije te za znanstvena dostignuća u tom području medicine, kao i doprinos razvitku hrvatske pedijatrije, Savjet za narodno zdravlje Republike Hrvatske dodijelio joj je 1968. naslov primarijus. Međutim, gledajući retrospektivno njezin profesionalni put, stječe se dojam da je tih ranih sedamdesetih godina prošloga stoljeća ona dostigla svoj zenit, a zatim gotovo trećinu svoga radnog vijeka bila je nekako na marginama stručnog i znanstvenog rada u Klinici na Šalati.

Umirovljena je 1989. godine i od tada je živjela tiho posvećujući svu svoju pažnju suprugu prof. dr. sc. Mladenu Seksu, uglednom profesoru interne medicine i jednom od prvih supspecijalista kliničke endokrinologije, čovjeku koji je ostavio duboke tragove u Kliničkoj bolnici »Dr. Mladen Stojanović« odnosno Kliničkoj bolnici »Sestre milosrdnice« u Zagrebu.

I što reći na kraju osvrta na minuli život jedne plemenite žene i liječnice? Njezino djelo o njoj najbolje govori, a na nama je da bude sačuvana u uspomeni sve dok nas bude. Recimo joj na kraju: »Počivajte u miru, draga doktorice Potkonjak-Sekso. Neka nad Vašom uspomenom lebdi slika Vaše i moje Like, naše postojbine, koju smo Vi i ja jako voljeli.«

Doc. dr. sc. Drago Buneta

Prim. dr. med. Irena Irma Žunić
(1929. – 2009.)



Dana 18. srpnja 2009. godine zauvijek nas je napustila prim. dr. med. Irena Irma Žunić, naša draga kolegica, liječnica infektologinja, prijateljica i učiteljica brojnih generacija medicinskih sestara u Srednjoj medicinskoj školi u Zadru.

Prije dvije godine rado sam se odazvao pozivu i posjetio prim. Irenu Irmu Žunić. Moram biti iskren i priznati da sam zaista imao veliku tremu kako će teći naši razgovori. Naime, prim. Irena Irma Žunić odlazila je iz Odjela za zarazne bolesti u Općoj bolnici u Zadru u vrijeme kad sam ja tek pristizao na taj odjel, u kojem je ona radno provela tridesetak godina. Tako zapravo i nisam imao pravu prigodu upoznati prim. Žunić kao liječnicu i ženu, a danas malobrojno osoblje, koje je s njom radilo, uvijek mi je pričalo o njezinu veoma ozbiljnom i detaljnom pristupu u radu s bolesnicima, ali i u odnosu prema zdravstvenom osoblju. Od početka do kraja naš je razgovor protekao u ugodnu pričanju i o medicini i o svakodnevnom životu. Doživio sam prim. Žunić vedrom, dragom, nasmijanom i dobronamjernom. Veći dio razgovora protekao je u priči o njezinu djetinjstvu i životu provedenom u Dolnjoj Dubravi (Čakovec), mjestu u kojem je rođena 1929. godine.

Prim. Irena Žunić potječe iz poznate dubravske trgovačke obitelji. Mati Katarina bila je kućanica, ali i trgovkinja, koja je s vremena na vrijeme radila u trgovini, a otac Dragutin Miser, poznat pod imenom Kari (Karlo), bio je trgovac, koji je između dva rata vrlo uspješno vodio trgovinu željeznom robom. U Dubravi su Miserovu obitelj zvali Karijevi. Kao trgovac Miser je bio poznat u cijeloj dubravskoj okolici. Nakon Drugoga svjetskog rata, poput brojnih drugih trgovaca i poduzetnika, bio je proganjan i zatvaran od komunističkih vlasti (Lepoglava, 1945.–1948.), što je obitelj u svakom pogledu dovelo u tešku situaciju. Od dviju njegovih kćeri mlađa Irena posvetila se medicini. Gimnaziju je završila u Varaždinu 1949., a medicinski fakultet u Zagrebu 1956. godine. S puno žara i ljubavi pričala mi je prim. Žunić o domovini Hrvatskoj, ali s puno gorčine o komunističkoj vlasti koja je proganjala njezina oca, a tako i cijelu obitelj. Prisjećam se njezinih riječi »kolega, uvijek vam se divim kako vi otvoreno i bez straha govorite o Hrvatskoj, a mnogi takvi završili su u tamnici«. Razgovarajući s njom i motreći njezine pokrete, stekao sam dojam kao da je još uvijek u strahu od komunističke batine, dobro znajući u kakvoj je nevolji bio njezin otac.

Prim. Irena Žunić odrasla je i školovana u vrlo teškim ratnim i poratnim godinama. Ide u red onih hrvatskih intelektualnih naraštaja koji su radeći najčešće u vrlo teškim uvjetima, ujedno stvarali i temeljne pretpostavke na kojima se danas hrvatsko zdravstvo nalazi. Tada su mnogi svojem zanimanju podređivali vlastite sudbine. Tako je bilo i s prim. Irenom Irmom Žunić. Kao liječnica počela je raditi u Medicinskom centru u Zadru 1957. godine. Specijalistički ispit iz infektologije položila je 1961. godine u Zagrebu, a primarijat je stekla 1974. godine. Cijeli svoj radni vijek provela je na Infektološkom odjelu, sve do odlaska u mirovinu 1984. godine. U radu s bolesnicima bila je ustrajna u postizanju konačnog cilja – izlječenja. Područje infektologije odrazilo se i u njezinim stručnim radovima koje je objavljivala u medicinskim publikacijama, kao što su *Liječnički vjesnik* i *Medica Jadertina.* Osim toga, prim. Irena Žunić u Srednjoj medicinskoj školi u Zadru 12 godina predavala je predmet *Zarazne bolesti s epidemiologijom.* Kao predavač u Medicinskoj školi u Zadru intenzivno se bavila i zdravstvenim prosvjećivanjem, objavljujući s područja zdravstvenog prosvjećivanja popularne članke u zadarskome *Narodnom listu.*

Za predani rad i postignute rezultate prim. dr. med. Irena Žunić odlikovana je 28. veljače 2004. godine posebnom zahvalnicom Hrvatskoga liječničkog zbora u znak priznanja za dugogodišnji neprekidan doprinos Zboru i medicinskoj misli u Hrvata. Godinu dana poslije bila je gost na predstavljanju moje knjige u Matici hrvatskoj u Zadru. S radošću i uzbuđenjem govorila je o ovom priznanju. Uskoro je pristiglo još jedno veliko priznanje i radost. Tako je 23. veljače 2008. godine Hrvatski liječnički zbor odlikovao prim. dr. med. Irenu Žunić spomen-zahvalnicom u znak priznanja za 50 godina neprekid-

nog članstva u HLZ-u, trajnog zalaganja za etička načela Zbora, ustrajnog promicanja struke i unapređenja zdravlja hrvatskog naroda.

Prim. Irena Žunić veći je dio svog života provela u starome povijesnom hrvatskom gradu Zadru. Svoj rodni kraj stalno je nosila duboko i u srcu i u duši, uvijek je bila očita žudnja za zavičajem, osobito za rodnom Dubravom i zavičajnom rijekom Dravom. Te svoje žudnje za zavičajem izrazila je na slikama na kojima su rodna Dubrava i rijeka Drava česti motivi. Osim slikanja znala je posegnuti i za perom ne bi li se barem duhovno vratila u rodni zavičaj, odakle je prije više od pola stoljeća otišla. Tako je rodnoj rijeci posvetila pjesmu *Noć na Dravi,* a svojoj rodnoj Dubravi posvetila je pjesmu *Oda Dubravi:*

Dubravo, rodno moje mjesto
Posjećivala sam te često
Nosim te duboko u duši.
Suza za tobom, već se i osuši.

Ostavila sam te tužna
Otišla na jug, na more,
Ostavila tvoje šumarke
Ne vidim više Legradske gore!
Uspomene se bude,
Noću sanjam Dubravu
Mislim na naše ljude,
Mislim na Dravu!

Nema više mojih dragih
Nema ni prijatelja starih
Nema vinograda preko Mure
Tamo su sada druge kulture!

Ne plove više Dravom splavari,
Ne pretaču vodu naši zlatari,
U duši nosim Krbulju,
Još mislim na svoju Dubravu!

Proteklih nekoliko godina često me prim. Žunić znala zvati telefonom. Ti naš razgovori pretežito su se odnosili na njezino zdravlje, ali znala je veoma često zapitati što se događa na odjelu, na kojem je provela cijeli svoj radni vijek. Od svih tih mnogih razgovora dva ću razgovora pamtiti cijeli svoj život. Prvi razgovor odnosi se na njezinu slutnju o smrti. Dobro se sjećam njezinih riječi: »Kolega, znate, svi ćemo jednog dana umrijeti, a ja želim da mi vi napišete životopis za Liječnički vjesnik.« I tada, sluteći smrt, pokazala je svu svoju žudnju i ljubav za rodni kraj kazavši da mi glavni izvor sadržaja za njezin životopis bude Hrvatski kajkavski kalendar za 2004., dr. Zvonimir Bartolić, Matica hrvatska, Čakovec, 2004. Njezinu sam želju ispunio. Drugi razgovor pokazuje zapravo kakva je prim. Žunić osjećajna, plemenita žena i dobra, iskrena prijateljica. Naime, saznala je za bolest moje kćeri. Uputila mi je tako lijepe i prijateljske riječi ohrabrenja, ali izrazila i želju da je moja kći posjeti. To se i dogodilo, a prim. Žunić joj je darovala zlatni lančić. Poznata je izreka da samo dobar čovjek može biti dobar liječnik, a takva je bila prim. dr. med. Irena Irma Žunić. Hvala joj na svemu što je učinila za hrvatsku medicinu, na svemu dobrome što je učinila u životu. Neka joj je vječna slava i hvala i bila joj laka hrvatska zemlja.

Prof. dr. sc. Boris Dželalija, dr. med.

Prim. dr. Zvonimir Dittrich
(1929. – 2009.)



U utorak 13. listopada 2009. godine preminuo je naš vrijedni član i vrlo cijenjeni kolega u osamdesetoj godini života. Svojim je predanim, pedantnim i temeljitim radom i u struci i u organizaciji posla bio primjer mladim i starijim kolegama. Njemu pripada znatan dio zasluga za razvoj i afirmaciju naše Podružnice i Hrvatskoga liječničkog zbora u cjelini.

Rođen je 1929. godine u Kragujevcu, a srednju školu pohađao u Zagrebu (V. muška gimnazija), gdje je i maturirao 1948. godine. Medicinu je studirao na Medicinskom fakultetu u Zagrebu, dok je specijalizaciju iz anestezije i reanimacije 1964. godine završio na Vojnomedicinskoj akademiji u Beogradu. Nakon toga je bio na postdiplomskom studiju iz urgentne medicine Medicinskog fakulteta u Zagrebu (1972.). Primarijus postaje 1977. godine, a znanstveni asistent Medicinskog fakulteta u Zagrebu – Studija u Splitu 1984. godine. Radi stručnog usavršavanja boravi više puta u Londonu (1971., 1977., 1984. i 1987. godine).

Jedan je od zaslužnih članova Inicijativnog odbora za razvoj Studija Medicinskog fakulteta u Splitu 1960. godine, a bio je i član Komisije za Medicinski studij, koju je formirao Zbor liječnika Hrvatske 1974. godine. Sudjelovao je kao član u Savjetu projekta razvoja studija Medicinskog fakulteta u Zagrebu – Studija u Splitu 1979. godine.

Njegov je doprinos struci velik. Od 1964. godine obnaša dužnost načelnika Odsjeka anestezije i reanimacije Vojne bolnice u Splitu. Njegova upornost u borbi za osamostaljenje odsjeka isplatila se kao i trajan trud za osposobljavanje i kadrovsko upotpunjavanje odsjeka, te pribavljanje nužne suvremene aparature. Osobito je važan njegov rad na uvođenju i unapređenju modernih metoda u jedinicama intenzivnog liječenja čime se znatno povećao broj preživljavanja najtežih bolesnika. Načelnik Odjela CIT-a u istoj bolnici postaje 1977. godine. Sve je to postigao zahvaljujući stručnosti, upornosti i upravljanjem na njemu svojstven diplomatski način, pa je na kraju raspolagao respektabilnim timom specijalista i specijalizanata. Požrtvovan i primjeran u radu, u svakoj je prilici, premda u funkciji načelnika, preuzimao velik dio posla na Odjelu i na dežurstvima. Imao je gotovo potpuno pripremljen doktorat, ali ga nije uspio realizirati zbog velikih i vrlo odgovornih obveza.

Objavio je 68 stručnih i znanstvenih radova najviše iz problematike svoje struke: kliničke anestezije, reanimacije i intenzivne terapije, hipotermije, prometnih trauma, strijelnih ozljeda i dr. Objavio je: Naša iskustva s upotrebom heparinizirane krvi u ekstrakorporalnoj cirkulaciji (1963.); Prekid cirkulacije u dubokoj hipotermiji s ekstrakorporalnim hlađenjem i autogenom oksigenacijom (1963.); Interventrikularni septalni defekt u hipotermiji i kardiologiji (1969.); Reanimacija traumatizma nakon nesreće i u transportu (1972.); Značaj opće medicinske pomoći u zbrinjavanju povrijeđenih u prometnim traumama (1975.), Tristo trideset godina od osnivanja Vojne bolnice u Splitu za potrebe Splita, Trogira, Klisa i Omiša (1988.) itd

Od 1978. godine postaje jedan od osobnih liječnika Josipa Broza Tita i na tom položaju ostaje do njegove smrti 1980. godine. Od 1981. godine obavlja dužnost upravitelja Vojne bolnice u Splitu i i na toj dužnosti ostaje do 1991. godine. Koordinator je Medicinske stanice helikopterskog spašavanja Split (1984–1991.). U Hrvatskoj ratnoj mornarici je od 1991. do veljače 1993. godine kada odlazi u mirovinu u činu brigadira Hrvatske vojske.

Član je Hrvatskoga liječničkog zbora od 1958. godine. Obnašao je dužnost tajnika podružnice HLZ-a u Splitu u periodu 1970–1978, a dužnost njezina predsjednika 1981. i 1982. godine. Član je Glavnog odbora HLZ-a 1985.–1992. godine te Udruge anasteziologa 1960., a Predsjedništva 1973–1977. godine. Član je Povjerenstva za odličja Glavnog odbora HLZ-a 1985. godine, a njezin gotovo nezamjenjivi predsjednik u razdoblju 1986. godine sve do svoje smrti. Zbog svojih zasluga dobitnik je brojnih odličja, i to: Diplome Liječničkog vjesnika (1977.); Ladislav Rakovac (1979.); Plakete Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu (1986.); Nagrade dr. Marija Schlesinger (1988.); Povelje HLZ-a (1990.). Začasni je član HLZ-a (2004.), dobitnik Posebne zahvalnice HLZ-a (2006.), Spomen-diplome za 100. i 125. godinu HLZ-a te Spomenice Domovinskog rata 1990–1992. (1992.).

Teško je zamisliti da više nema dragog i zaslužnog člana i kolege prim. dr. Zvonimira Dittricha, koji je svojom mirnoćom i razložnošću privlačio pažnju i djelovao umirujuće na svoju okolinu. Zahvaljujemo mu na svemu što je učinio za bolesnike i za naše zdravstvo u cjelini. Njega i njegov primjerni rad zadržat ćemo u trajnoj uspomeni.

Prim. dr. Ante Tukić

Dr. Miljenko Plavljanić
(11. 4. 1945. – 6. 11. 2009.)



Teško je sažeti jedan život u nekoliko rečenica i ocrtati njegovo značenje i trag koji ostaje u svima nama. I znati da se svakodnevno susrećemo s mnogim osobama i stvarima koji su svjedoci tog vremena.

Napustio nas je naš dragi kolega dr. Miljenko Plavljanić, kirurg po struci i vokaciji. Malo je sretnika kojima je Bog dao takav dar da uz talent, rad i zalaganje posjeduju istinsku, upravo drsku, lakoću u obavljanju svog poziva. Za nas koji smo imali čast i radost raditi s njim odlazak u operacijsku salu bio je izazov i dragocjeno iskustvo. Imao je zlatne ruke kirurga, koji je puno puta spašavao živote ili životu vraćao kvalitetu. I ljudi oko njega, njegovi kolege i pacijenti to su prepoznavali i cijenili. Krasio ga je smisao za prepoznavanje bitnih stvari, izbor pravog rješenja, brzina djelovanja, uz zavidnu operativnu tehniku. Svima nama bilo je jasno da radimo s umjetnikom, maestrom kirurgije. I ne znajući, prisustvovali smo nepovratnom, zlatnom dobu ogulinske kirurgije. Volio je dinamiku, određivao tempo, uživao i dobro se snalazio u njemu. Volio je život i ljude i bio sretan nakon dobro obavljena posla. Ostat će u srcima mnogih Ogulinaca koji će ga pamtiti kao vrhunskog kirurga, prijatelja. Ogulin je bio i ostao njegova sudbina.

Kratki životopis: Dr. Plavljanić rođen je 1945. god. u Petrinji. Kratko vrijeme obitelj je živjela u Vrbovskom, a od 1953. god. seli se u Ogulin, gdje je završio osnovnu i srednju školu. Medicinski fakultet završio je u Zagrebu 1971. god.

Svoj radni vijek započeo je kao odjelni liječnik, 1972. god. u OB Ogulin. Godine 1978. završava specijalizaciju iz opće kirurgije. God. 1985. odlazi u klinike u Njemačku i Švicarsku na usavršavanje iz područja traumatologije iz AO tehnika, koje je nakon toga primjenjivao mnogo puta. Navedene su tehnike bile primjenjivane tada samo u velikim bolnicama i klinikama. I tada je pokazao kako je često sa svojim idejama, bio ispred svog vremena.

God. 1987. postaje šef kirurgije, a od 2000. do 2004. god. obnaša dužnost ravnatelja OB Ogulin. Ogulinu je poklonio 34 godine svog neprekidnog rada, gdje mu je bilo prvo i zadnje mjesto zaposlenja. Zbog bolesti odlazi 2006. god. u invalidsku mirovinu.

Nagli je odlazak ostavio prazninu, ali ipak i mogućnost nekog viđenja, jer povremeno bismo ga pitali za savjet i bili sigurni kada je Plavi nešto rekao.

Bolno nedostaju njegova sigurnost, vještina, iskustvo i dobrota. Znali smo da unatoč njegovu burnom temperamentu uvijek možemo pokucati na njegova vrata tražeći savjet ili potporu.

Nagla smrt prekinula je njegov plodni život i ostavila nas bez riječi. U srcima svih nas je osjećaj nepravednog gubitka, baš kada smo se ponadali da se oporavio nakon operacije srca. Njegovo srce nije izdržalo teret života i jednostavno je naglo otišao.

Izjavljujemo iskrenu sućut obitelji Plavljanić, rodbini i prijateljima.

Dragi prijatelju, hvala za sve dobro koje si nam dao, za sve što si usadio u nas i naučio nas. Pamtit ćemo te dok smo živi.

Neka ti dobri Bog daruje mir koji si zaslužio. Neka ti je vječna hvala i slava!

Mr. sc. Danijela Tomić, dr. med.