Izvorni radovi
Original articles

EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE HEPATITISA B U SPLITSKO-DALMATINSKOJ ŽUPANIJI

EPIDEMIOLOGIC CHARACTERISTIC OF HEPATITIS B IN THE SPLITSKO-DALMATINSKA COUNTY

ROSANDA MULIĆ, LOVRO UGLEŠIĆ, ZORANA KLIŠMANIĆ, DARKO ROPAC, MLADEN SMOLJANOVIĆ, JELA MRATINOVIĆ-MIKULANDRA, BORISLAV ALERAJ, OSKAR LUČEV*

Deskriptori: Hepatitis B – epidemiologija; Hrvatska – epidemiologija

Sažetak. Opisane su epidemiološke osobitosti virusnog hepatitisa B na području Splitsko-dalmatinske županije i Hrvatske. Promatrano je razdoblje od 1. 1. 1994. do 31. 12. 2003. godine. Prosječan broj oboljelih godišnje od hepatitisa B u Splitsko-dalmatinskoj županiji je 28 (Mb 6,03‰), a u Hrvatskoj 208 (Mb 4,68‰). Posljednjih pet godina izrazit je trend pada obolijevanja od hepatitisa B u Splitsko-dalmatinskoj županiji (Mb 1,55‰), dok je statični trend prisutan na području Hrvatske (Mb 4,49‰). U Splitsko-dalmatinskoj županiji najveći broj oboljelih (57,51%) pripada dobi 15–29 godina, što se može pripisati rizičnim seksualnim kontaktima i intravenskoj narkomaniji. Muškarci obolijevaju dvaput češće od žena (188:93). Nema značajnih oscilacija broja oboljelih po mjesecima. Prosječan letalitet od hepatitisa B u Hrvatskoj iznosi 0,24% (5/2079). Letalitet od HBV-infekcije u Splitsko-dalmatinskoj županiji nije zabilježen. Vjerujemo da je razlog ovako značajnog pada pobola od hepatitisa B na području Splitsko-dalmatinske županije, osim provođenja sveobuhvatnih preventivnih zdravstvenih mjera, posebice cijepljenja i rano uvođenje (1995/6) »Needle exchange« programa.

Descriptors: Hepatitis B – epidemiology; Croatia – epidemiology

Summary. Epidemiologic characteristics of hepatitis B virus (HBV) infection in the Split-Dalmatia County and in Croatia as a whole from January 1, 1994 till December 31, 2003 were analyzed. The mean number of hepatitis B cases was 28 (morbidity rate 6.03‰) in the Split-Dalmatia County and 208 (morbidity rate 4.68‰) in Croatia. Over the last five years, there was a marked decrease in the incidence of hepatits B in the Split-Dalmatia County (morbidity rate 1.55‰), whereas its incidence at the national level showed a stable pattern (morbidity rate 4.49‰). In the Split-Dalmatia County, the majority of patients (57.51%) were aged 15–29, which could be attributed to risky sexual contacts and intravenous drug use. The male to female ratio was 2.1(188:93). There was no major incidence fluctuation according to months of year. The hepatitis B mortality rate was 0.24% (5/2079) in Croatia as a whole, whereas no case of HBV lethality was recorded in the Split-Dalmatia County. The significant decrease in the hepatitis B morbidity rate in the Split-Dalmatia County most probably resulted from the comprehensive measures of prevention, especially vaccination, the early introduction of the needle exchange program (1955–1996).

Liječ Vjesn 2006;128:65–71

Hepatitis B je globalni javnozdravstveni problem zbog velike proširenosti u svijetu i jasne povezanosti s cirozom jetara i hepatokarcinogenezom, iako intenzitet problema nije podjednak u svim zemljama svijeta.[1] Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) ocjenjuje da su u svijetu virusom hepatitisa B (HBV) bile inficirane dvije milijarde ljudi od čega je od 300 do 500 milijuna nositelja virusa, što predstavlja značajan epidemiološki potencijal kao izvor infekcije. HBV-infekcija najveći je problem u zemljama u razvoju i siromašnim zemljama. Ista organizacija procjenjuje da godišnje od 500.000 do 700.000 ljudi u svijetu umire zbog HBV-infekcije i s tim stanjem udruženih akutnih i kroničnih bolesti jetara.[2,3]

Dominantni put prijenosa HBV-infekcije je kontakt sa zaraženom krvlju, ali je činjenica da su sve tjelesne tekućine zarazne. HBV-infekcija se također prenosi s majke na dijete, a nije zanemarivo ni prenošenje seksualnim odnosom te krvlju kod intravenskih narkomana. U različitim dijelovima svijeta dominiraju različiti putovi prenošenja: u južnoj Aziji to je perinatalni put, a u ostalim endemičnim područjima dominira horizontalni put (obiteljski kontakti, medicinske intervencije). U područjima u kojima je prevalencija HBV-infekcije niska dominira seksualni put prijenosa i profesionalna ekspozicija krvi.[1–7]

HBV-infekcija je relativno česta i u Hrvatskoj, a širi se različitim načinima, ponajprije seksualnim kontaktom s nositeljima virusa, obiteljskim kontaktima i intravenskom nar-

* **Medicinski fakultet Split, Katedra za javno zdravstvo** (doc. dr. sc. Rosanda Mulić, dr. med.; Lovro Uglešić, cand. med.); **Zavod za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije** (dr. sc. Zorana Klišmanić, dr. med.; prof. dr. sc. Darko Ropac, dr. med.); **KB Split, Odjel za transfuziju krvi** (Jela Mratinović-Mikulandra, dr. med.); **Hrvatski zavod za javno zdravstvo** (mr. sc. Borislav Aleraj, dr. med.); **Dom zdravlja Zagreb** (Oskar Lučev, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Rosanda Mulić, Medicinski fakultet u Splitu, Šoltanska 2, 21 000 Split. e-mail: rosanda.mulic1@st.htnet.hr

Primljeno 2. svibnja 2005., prihvaćeno 13. prosinca 2005.

komanijom, no nisu isključene medicinske ni stomatološke intervencije, tetoviranje i akupunktura.[1,4–6]

U prevenciji HBV-infekcije rabe se mnogobrojne preventivne mjere, a većina stručnjaka koji se bave ovim problemom suglasna je da je najučinkovitija prevencija cijepljenje.[7–9] Danas je na raspolaganju visoko učinkovito i sigurno cjepivo proizvedeno genetičkim inženjeringom na kvaščevim gljivama. HBV je DNK strukture, što znači da je niske mutagenosti, čime je učinkovitost cjepiva osigurana.[2,3]

Ipak, mutacije virusnoga genoma normalni su biološki procesi, a HBV ima postotak mutacija između DNK i RNK--virusa jer se umnažaju asimetrično s pomoću reverzne transkripcije RNK intermedijata (glavni korak u replikacijskom ciklusu HB-virusa je reverzna transkripcija RNK-progenoma, a događa se u virusnoj nukleokapsidi). Te su mutante opisane kod fulminantnih oblika akutnog i kroničnog hepatitisa B. Neke su povezane s virusnom latencijom, niskom razinom HBV-infekcije, težinom bolesti i nedjelotvornošću cjepiva (gubitkom zajedničke grupno specifične »a«-determinantne) ili neuspješnosti dijagnostike. Postoje HBeAg--negativne i HBeAg-pozitivne mutante.[1]

Budući da se nakon preboljele akutne HBV-infekcije u jednog dijela oboljelih i nakon ozdravljenja nalazi HBsAg u krvi, ali bez drugih znakova bolesti (tzv. zdravi, inaktivni nositelji HBsAg), njihov broj u pojedinim zemljama i većim zemljopisnim područjima dobar je pokazatelj proširenosti HBV-infekcije.[1,7]

Proširenost HBV-infekcije u nas nije točno određena. Velika seroepidemiološka studija na oko 5000 uzoraka je u tijeku i preliminarni rezultati pokazuju zastupljenost nositelja virusa u manje od 1% populacije.[10] Prema procjenama SZO-a Hrvatska spada u zemlje srednjeg rizika s procijenjenom prevalencijom 5–7% pučanstva.[11]

Cilj istraživanja

Cilj ovog rada bio je utvrditi incidenciju akutnog hepatitisa B, prevalenciju nositelja virusa hepatitisa B i još neke epidemiološko-demografske karakteristike (dob, spol, sezonsku pojavu bolesti) oboljelih od hepatitisa B na području Splitsko-dalmatinske županije od 1994. do 2003. godine. Podaci s područja županije uspoređeni su s dostupnim podacima obolijevanja od virusnog hepatitisa B za područje cijele Hrvatske.

Ispitanici i metode

Iskorišteni su podaci iz literature i Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo koji se redovito publiciraju u publikacijama: Hrvatski zdravstvenostatistički ljetopis i »Epidemiološki vjesnik« od 1994. do 2003. godine. Incidencija i prevalencija je izračunana na broj stanovnika prema popisu iz 2001. godine. Prema tom popisu na području Republike Hrvatske ima 4,437.460, a na području Splitsko-dalmatinske županije 463.676 stanovnika.

Podatci o broju oboljelih i broju nositelja HBV-a, dobnoj i spolnoj strukturi oboljelih na području Splitsko-dalmatinske županije dobiveni su od Epidemiološke službe Zavoda za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije. Podaci o broju HBsAg-pozitivnih davatelja za područje Splitsko-dalmatinske županije dobiveni su od Odjela za transfuziju KB Split. Za analizu podataka iskorišteni su pokazatelji razina (stope), pokazatelji strukture (%), a kao pokazatelji dinamike analize vremenskih nizova.

Kao nositelj virusa prijavljuje se osoba kod koje je u razmaku od šest mjeseci dva puta laboratorijski potvrđen HBsAg+. Inaktivni nositelj je HBsAg+ osoba, s nedektabilnom viremijom (HBV-DNK-negativan) i normalnim transaminazama. Akutni hepatitis B prijavljuje se na temelju kliničke slike (umor, sa žuticom ili bez nje, povećanje razine serumske aminotransferaze više od 2,5 puta) i seroloških nalaza koji uključuju HBsAg+ ili anti-HBc IgM+ i anti-HAV IgM-negativni nalaz.[1,4,12]

Rezultati

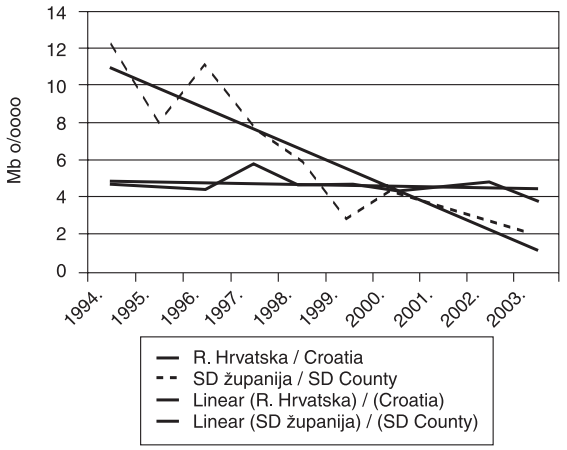
U razdoblju od 1994. do 2003. godine u Republici Hrvatskoj je ukupno prijavljeno 2079 osoba oboljelih od hepatitisa B. U istom su razdoblju prijavljena 2102 inaktivna nositelja virusa hepatitisa B. U Splitsko-dalmatinskoj županiji, u istom razdoblju ukupno je prijavljena 281 osoba oboljela od hepatitisa B i 67 nositelja HBV-a.

Tablica 1. *Broj oboljelih od hepatitisa B i nositelja HBV-a u Republici Hrvatskoj i Splitsko-dalmatinskoj županiji od 1994. do 2003. godine*

Table 1. *Numer of cases HBV infection and HBV carriers in Croatia and Split-Dalmatia County during period 1994–2003*

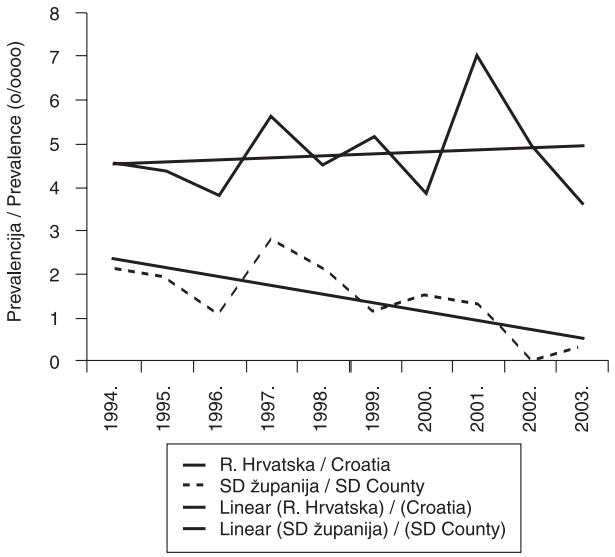
Godina Year	Broj oboljelih No. of cases				Broj prijavljenih nositelja HBV-a No. of reported HBV carriers			
	Hrvatska Croatia		Splitsko-dalm. županija Split-Dalmatia County		Hrvatska Croatia		Splitsko-dalm. županija Split-Dalmatia County	
	N	Mb* 0/0000	N	Mb* 0/0000	N	Mb* 0/0000	N	Prevalencija Prevalence 0/0000
1994.	211	4,75	56	12,08	202	4,55	10	2,15
1995.	204	4,60	38	8,19	194	4,37	9	1,94
1996.	198	4,46	51	10,99	169	3,81	5	1,07
1997.	258	5,81	37	7,98	250	5,63	13	2,80
1998.	210	4,73	27	5,82	200	4,51	10	2,15
1999.	211	4,75	13	2,80	228	5,14	5	1,07
2000.	196	4,42	21	4,53	169	3,81	7	1,51
2001.	204	4,60	16	3,45	210	6,99	6	1,29
2002.	216	4,87	13	2,80	221	4,98	0	0,00
2003.	171	3,85	9	1,94	159	3,58	2	0,43
Ukupno/prosjek Total/average	2079	4,68	281	2,16	2102	4,73	67	1,44

* Mb – morbiditet/morbidity



Slika 1. *Trend kretanja i pobol (Mb 0/0000) od hepatitisa B u Hrvatskoj i Splitsko-dalmatinskoj županiji u razdoblju 1994.–2003. godine*

Figure 1. *Morbidity (0/0000) and linear trend of HBV cases in Croatia and Split-Dalmatia County during period 1994–2003*



Slika 2. *Broj prijavljenih nositelja HBV-a i trend kretanja u Hrvatskoj i Splitsko-dalmatinskoj županiji u razdoblju 1994.–2003. godine*

Figure 2. *Number of reported cases of HBV carriers and linear trend in Croatia and Split-Dalmatia County during period 1994–2003*

Broj oboljelih i broj nositelja HBV-a u Republici Hrvatskoj i Splitsko-dalmatinskoj županiji te njihova raspodjela po godinama prikazani su na tablici 1.

U promatranom razdoblju broj prijavljenih osoba oboljelih od hepatitisa B u Hrvatskoj nije znatno odstupao od prosjeka, koji iznosi 208 osoba. Nasuprot broju oboljelih, godišnji broj nositelja HBV-a, koji iznosi prosječno 210 osoba, prilično je varirao u odnosu na prosjek za ispitivano razdoblje te je primjerice 2001. godine prijavljeno 310, a 2003. godine 159 nositelja.

Odnos oboljelih od hepatitisa B na području Republike Hrvatske i Splitsko-dalmatinske županije u promatranom razdoblju te trend kretanja prikazani su na slici 1.

Postoji izrazit trend pada broja oboljelih od hepatitisa B na području Splitsko-dalmatinske županije, dok je trend na području Republike Hrvatske statičan.

Prema prijavljenim podacima, izrazit trend pada broja prijavljenih nositelja HBV-a postoji u Splitsko-dalmatinskoj županiji, dok je u republici Hrvatskoj prisutan lagani trend porasta – slika 2.

Prosječna incidencija oboljelih i prevalencija nositelja virusa

Ako se promatrano razdoblje podijeli u dva dijela (prvi dio 1994.–1998.; drugi dio 1999.–2003.), u Splitsko-dalmatinskoj županiji uočava se očigledan pad i broja oboljelih od hepatitisa B i broja nositelja HBV-a u drugoj polovici promatranog razdoblja. Od 1994. do 1998. godine obolijevale su prosječno 42 osobe na godinu i registrirano je prosječno 9 nositelja HBV-a na godinu, a u sljedećih 5 godina oboljelo je prosječno 14 osoba na godinu, što je 3 puta manje, i prijavljena su prosječno 4 nositelja HBV-a na godinu (2,25 puta manje). Na području Splitsko-dalmatinske županije 2002. godine nije prijavljen ni jedan slučaj nosilaštva HBV-a.

Prosječna incidencija oboljelih od hepatitisa B u drugome petogodišnjem razdoblju na području Republike Hrvatske nije značajno niža u odnosu na prvo promatrano razdoblje (2,44:2,25‰).

Prosječna incidencija oboljelih od hepatitisa B u drugome razdoblju na području Splitsko-dalmatinske županije gotovo je trostruko niža nego u prvom razdoblju (4,52:1,51‰) – tablica 2.

Prevalencija nositelja HBV-a u drugome promatranom razdoblju na području Republike Hrvatske nešto je viša

Tablica 2. *Prosječna incidencija oboljelih od hepatitisa B u Republici Hrvatskoj i Splitsko-dalmatinskoj županiji u razdoblju 1994.–1998. i 1999.–2003. godine*

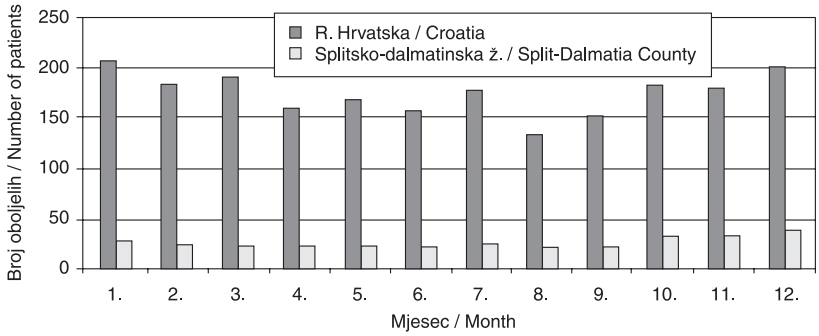
Table 2. *Incidence of HBV cases, Croatia and Split-Dalmatia County, period 1994–1998 and period 1999–2003*

Razdoblje Period	Područje Area	Ukupan broj oboljelih (prijavljeni) Total number of reported cases	Incidencija (0/0000) Incidence (0/0000)
1994.–1998.	Hrvatska Croatia	1081	2,44
	Splitsko-dalmatinska županija Split-Dalmatia County	209	4,52
1999.–2003.	Hrvatska Croatia	998	2,25
	Splitsko-dalmatinska županija Split-Dalmatia County	72	1,51

Tablica 3. *Prevalencija nositelja HBV-a*

Table 3. *Prevalence of HBV carriers*

Razdoblje Period	Područje Area	Ukupan broj prijavljenih nositelja HBV-a Total number of reported cases	Prevalencija (0/0000) Prevalence (0/0000)
1994.–1998.	Hrvatska Croatia	1015	22,87
	Splitsko-dalmatinska županija Split-Dalmatia County	47	10,14
1999.–2003.	Hrvatska Croatia	1087	24,50
	Splitsko-dalmatinska županija Split-Dalmatia County	20	4,31



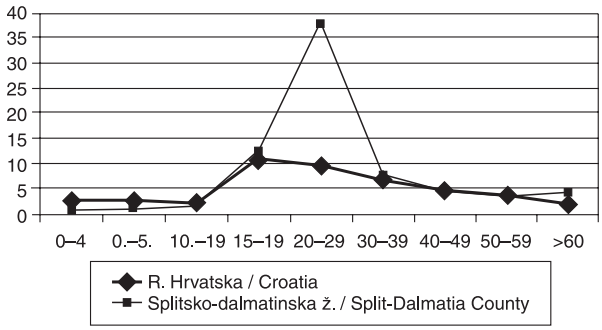
Slika 3. *Prikaz broja oboljelih od hepatitisa B po mjesecima u Republici Hrvatskoj i Splitsko-dalmatinskoj županiji u razdoblju 1994.–2003. godine*

Figure 3. *Number of HBV cases by months in Croatia and Split-Dalmatia County during period 1994–2003*

nego u prvome (22,87:24,50), dok je na području Splitsko-dalmatinske županije 2,5 puta niža (10,14:4,31) – tablica 3.

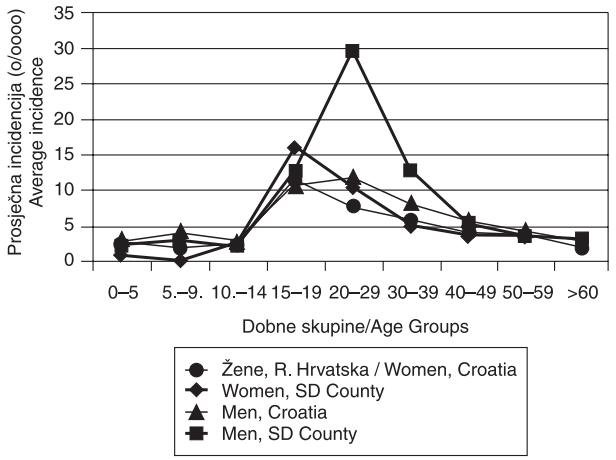
Broj oboljelih od hepatitisa B po mjesecima

Na slici 3. prikazan je broj oboljelih od hepatitisa B u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 1994. do 2003. godine po mjesecima. Nema velike razlike u prijavljenom broju oboljelih po mjesecima izuzev nešto manji broj oboljelih u kolovozu i općenito ljetnim mjesecima, što se može objasniti sezonom godišnjih odmora zbog kojih je manja učestalost prijavljivanja.



Slika 4. *Dobno specifične stope incidencije hepatitisa B na 100.000 stanovnika u Republici Hrvatskoj i Splitsko-dalmatinskoj županiji u razdoblju 1994.–2003. godine*

Figure 4. *Incidence of HBV cases (age specific rate) in Croatia and Split-Dalmatia County during period 1994–2003*



Slika 5. *Prosječna stopa incidencije hepatitisa B prema dobi i spolu u Republici Hrvatskoj i Splitsko-dalmatinskoj županiji u razdoblju 1994.–2003. godine*

Figure 5. *HBV cases by age and sex, Croatia and Split-Dalmatia County, period 1994–2003*

Dobna i spolna struktura oboljelih od hepatitisa B

Obolijevanje od hepatitisa B bilježi se u svim dobnim skupinama na oba promatrana područja. Na slici 4. prikazane su dobne specifične stope incidencije od hepatitisa B u Hrvatskoj i Splitsko-dalmatinskoj županiji od 1994. do 2003. godine.

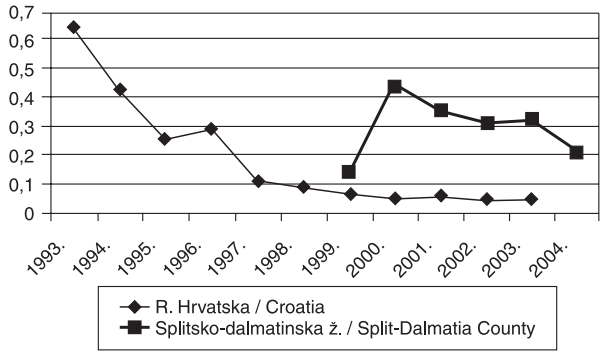
Na oba područja najveći broj oboljelih bilježi se u dobnoj skupini od 20. do 29. godine. U Splitsko-dalmatinskoj županiji u toj dobnoj skupini pobol je izraženiji – 50,89% (143/281) oboljelih. Na području Hrvatske istoj dobnoj skupini pripada 27,42% (570/2079) oboljelih.

S obzirom na spolnu strukturu, na oba područja obolijeva više muškaraca. Na području Hrvatske od ukupno prijavljenih 2079 oboljelih 867 su žene (41,70%), dok na području Splitsko-dalmatinske županije trećinu oboljelih čine žene (188/93; 33,09%). Razlika je najveća u dobnoj skupini od 20. do 29. godine – slika 5.

Iznimku čini dobna skupina od 15. do 19. godine života u kojoj je nešto više prijavljenih žena.

Letalitet

U promatranome razdoblju prosječan letalitet od hepatitisa B u Hrvatskoj je iznosio 0,24% – od 2079 oboljelih umrlo ih je pet. Po jedan smrtni ishod zabilježen je 1994., 1995., 1997., 1998. i 1999. godine. Nije bilo smrtnih slu-



Slika 6. *Postotak HBsAg+ dobrovoljnih davalaca krvi u Hrvatskoj u razdoblju 1993.–2003. godine i Splitsko-dalmatinskoj županiji u razdoblju 1999.–2004. godine*

Figure 6. *Incidence (%) of HBsAg positive markers in volunteer blood donors in Croatia 1993–2003, and Split-Dalmatia County 1999–2004*

čajeva prouzročenih HBV-infekcijom u Splitsko-dalmatinskoj županiji.

Zastupljenost HBsAg+ osoba među dobrovoljnim davateljima krvi

Dobar, ali indirektan pokazatelj prevalencije inaktivnog nositeljstva HBV-a u populaciji je zastupljenost pozitivnih HBsAg darovatelja krvi. Na slici 6. vidi se da je prevalencija $HBsAg^+$ davatelja krvi u Hrvatskoj posljednjih godina u stalnome padu.

Podaci o zastupljenosti $HBsAg^+$ davatelja krvi u Splitsko-dalmatinskoj županiji od 1999. do 2004. godine pokazuju više vrijednosti od prosjeka Republike Hrvatske.

Rasprava

Od 1994. do 2003. u Republici Hrvatskoj je prijavljeno ukupno 2079 oboljelih od hepatitisa B, a u istom razdoblju na području Splitsko-dalmatinske županije 281 oboljeli.

Prosječna incidencija promatrana po petogodišnjim razdobljima promatranog perioda pokazuje specifičnosti. U prvih pet godina (1994.–1998.) promatranoga razdoblja, prosječna incidencija na području Hrvatske iznosi 2,44‰, a na području Splitsko-dalmatinske županije gotovo je dvostruko viša i iznosi 4,52‰. U drugome dijelu promatranoga razdoblja (1999.–2003.) prosječna incidencija na području Hrvatske nije se značajno snizila (2,25‰), dok je na području Splitsko-dalmatinske županije trostruko niža nego u prethodnom razdoblju i značajno niža od vrijednosti kumulativne incidencije za Hrvatsku (1,51‰). S obzirom na dobnu strukturu oboljelih na području Splitsko-dalmatinske županije, najveći broj oboljelih (50,89%) nalazi se u dobnoj skupini od 20. do 29. godine. Na području Hrvatske u istoj dobnoj skupini je gotovo upola manje oboljelih – 27,42%. Kod ove skupine do prijenosa HBV-infekcije dolazi uglavnom na dva načina: seksualnim putem i krvlju kod zajedničke uporabe šprica, igala i ostalog pribora za uporabu intravenskih droga. Oboljela djeca u najmlađim dobnim skupinama (od 0 do 9 godina) jesu bolesnici od malignih hematoloških bolesti i vjerojatno su infekciju stekli iatrogeno. U starijih osoba (>60 godina) zbog češćih potreba za invazivnim dijagnostičkim i terapeutskim metodama također se jedan dio HBV-infekcija može pripisati iatrogenomu putu prenošenja.

Muškarci obolijevaju dva puta više nego žene, izuzev dobnu skupinu od 15 do 19 godina gdje je broj oboljelih žena nešto veći. Objašnjenje za ovo leži vjerojatno u činjenici da se u ovoj dobnoj skupini HBV-infekcija stječe i prijenosom krvlju, ali i seksualnim putem. Pretpostavljamo da u Hrvatskoj važnu ulogu u širenju hepatitisa B ima intravenska narkomanija, ali u dostupnoj literaturi nismo našli radova o toj temi. Prema neobjavljenim podacima Epidemiološke službe ZZJZ Splitsko-dalmatinske županije, među intravenskim narkomanima testiranim preko nevladine udruge »Help« (Needle exchange program) 40% ovisnika ima biljege preboljele HBV-infekcije, a 3,9% ima kroničnu HBV-infekciju. Podaci iz Slovenije govore da je 17,5% intravenskih ovisnika preboljelo HBV-infekciju, a samo 2,5% je nositelja virusa.[13] Istraživanje provedeno među intravenskim ovisnicima u SAD-u pokazuje da 4,7% ima kroničnu HBV-infekciju, dok 32,3% ima biljege preboljele HBV-infekcije.[14] Druga istraživanja provedena također u SAD-u pokazuju visoku zastupljenost okultne HBV-infekcije (bez prisutnosti cirkulirajućeg HBsAg u serumu) kod intravenskih ovisnika koji imaju HCV-infekciju.[15]

Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo omjer liječenih muškaraca narkomana prema istoj kategoriji žena u Hrvatskoj je 4:1.[16] Ovaj podatak, povezan s pretpostavkom da je intravenska narkomanija jedan od važnijih putova prenošenja hepatitisa B u Hrvatskoj, može objasniti činjenicu zašto obolijeva dva puta više muškaraca. Podataka o spolnoj strukturi ovisnika o drogama za područje Splitsko-dalmatinske županije nemamo, ali pretpostavljamo da je spolna zastupljenost jednaka kao u Hrvatskoj.

Cijepljenje protiv hepatitisa B u Hrvatskoj je obvezatno od 1992. godine za sve osobe izložene zarazi.[17] Pravilnikom o načinu provođenja imunizacije, seroprofilakse, kemoprofilakse protiv zaraznih bolesti cijepljenje je obvezno za zdravstvene radnike, novorođenčad HBsAg-pozitivnih majki, bolesnike na hemodijalizi, spolne partnere HBsAg-pozitivnih osoba, obiteljske kontakte HBsAg-pozitivnih osoba, osoblje zavoda za duševno zaostale osobe, intravenske narkomane i bolesnike koji boluju od hemofilije i leukemije.[18,19]

Na području Hrvatske od 1999. godine obvezno je testiranje svih trudnica na HBsAg i zaštita novorođenčadi rođenih od HBsAg-pozitivnih majki seroprofilaksom i cijepljenjem protiv hepatitisa B. [20] U područjima s visokom učestalošću obolijevanja od hepatitisa B čest je vertikalni prijenos, s majke, infektivnog kroničnog nositelja HBV-a ili rjeđe, oboljele od akutnog hepatitisa B u trećem tromjesečju trudnoće, na dijete. Taj se prijenos većinom događa u samom porođaju (perinatalno), a manje intrauterino (do 10%) i u ranome postpartalnom razdoblju.[21] Važnost ovog puta prijenosa jest u visokom postotku (>90%) razvoja poslije kronične HBV-infekcije u djece HBsAg-pozitivnih majki zbog nedozrelosti dječjeg imunosnog sustava, premda se čini da konačan ishod ne ovisi samo o imunokompetenciji djeteta i razini majčine viremije nego i o heterogenosti virusa jer je u nekih bolesnika s povoljnim ishodom dokazana koinfekcija divljim virusom i mutantom. Zanimljivo je da u azijskim zemljama visoke prevalencije prevladava vertikalni, a u afričkim horizontalni način prijenosa. Iako je HBsAg dokazan u majčinu mlijeku, dojenje se ne čini kontraindiciranim, posebno u adekvatno zaštićene novorođenčadi.[1,7,22]

U mnogim područjima svijeta s visokom prevalencijom hepatitisa B, poput istočne Azije, cijepljenje se radi bolje epidemiološke kontrole bolesti provodi već u novorođenačkoj dobi.[1,7] Brza (nekoliko sati po rođenju) primjena cjepiva i visokih doza HBIG-a omogućuje 94%-tnu zaštitu novorođenčadi HBsAg+ majki. U polovine od ovih 6% novorođenčadi, koja postane kroničnim nositeljem unatoč primijenjenoj zaštiti, infekcija je počela već intrauterino (puno prije rođenja) i naš pokušaj zaštite dolazi prekasno.[7,9] Istraživanje na uzorku od 400 trudnih žena provedeno na području Splita pokazuje nisku zastupljenost trudnica nositelja virusa (0,75%).[23]

Cijepljenje djece u 12. godini života protiv hepatitisa B, u Program obveznog cijepljenja u Hrvatskoj uvedeno je 2000. godine.[24] Cilj ovog cijepljenja je zaštititi mladež od stjecanja HBV-infekcije prije ulaska u rizično životno razdoblje (prije stupanja u seksualne odnose i prije eventualnog početka intravenske narkomanije). Drži se da će cijepljenje adolescenata, uz cijepljenje skupina pod povećanim rizikom, uspješnije i brže suzbiti hepatitis B u Hrvatskoj negoli univerzalno cijepljenje u dojenačkoj dobi. Na žalost, za najuspješniju strategiju (dojenčad + adolescenti + rizične skupine) za sada u Hrvatskoj nema ekonomskog pokrića.

S obzirom na to da titar anti-HBs opada geometrijski s vremenom, neki autori drže da bi *booster*-dozu trebalo dati kada titar zaštitnih antitijela padne ispod 10 IU/L. Naime, slučajnim prirodnim pokusima je dokazano da titar anti-HBs ispod 10 IU/L ne štiti od razvoja HBV-infekcije koja je u tim situacijama najčešće supklinička, ali ne rezultira kroničnom HBV-infekcijom.[25,26]

Potencijalan problem vezan uz HBV-cjepivo možda budu prirodno nastale mutacije koje mijenjaju specifičnost HBs-antigena i time omogućuju mutiranom virusu da »pobjegne« od imunosnog odgovora. Čini se da su te mutacije trenutačno rijetka pojava, ali ako budu učestale, bit će važan problem koji će zahtijevati promjene u HBV-cjepivu i u dijagnostičkim protokolima.[2,3,5]

SZO preporučuje uvođenje imunizacije protiv hepatitisa B djece u novorođenačkoj, odnosno dojenačkoj dobi jer vjeruje da bi se jedino na taj način mogao iz nekih područja (Europe, SAD-a) eliminirati hepatitis B.[2,3]

S obzirom na putove prenošenja poduzimaju se i preventivne mjere. Prevencija hepatitisa B zahtijeva široko provođenje preventivnih mjera uzimajući u obzir sve epidemiološke osobitosti ove infekcije i otpornost virusa u vanjskoj sredini.[1,7,9,27] U Hrvatskoj se s provođenjem tih mjera počelo relativno rano.[1,4,6,16–19] *Screening* darovane krvi obvezan je, a praćenje pokazuje pad rizika od infekcija prenosivih transfuzijom.[28]

S obzirom na to da se na području cijele Hrvatske provode preventivne mjere glede hepatitisa B (*screening* darovane krvi, testiranje trudnica, cijepljenje i seroprofilaksa djece HBsAg+ majki, cijepljenje po kalendaru imunizacije i po epidemiološkim indikacijama te ostale preventivne mjere u medicini i stomatologiji), pokušali smo naći objašnjenje za ovako značajan pad pobola od hepatitisa B na podrčju Splitsko-dalmatinske županije. Držimo da je izrazit pad pobola od hepatitisa B na području ove županije u posljednjem petogodišnjem razdoblju (1999.–2003.) uvjetovan s više čimbenika. Osim sveukupnog i opsežnog provođenja preventivnih mjera propisanih zakonskim aktima, cijepljenja rizičnih skupina, aktivnog traženja, ispitivanja na HBV-infekciju i cijepljenja obiteljskih i seksualnih kontakata oboljelih od HBV-infekcije, tomu su svakako pridonijele i promjene u spolnom ponašanju uvjetovane strahom od AIDS-a. Tijekom 1995./6. godine na području Splita počela je s radom nevladina udruga »Help« i program besplatne zamjene igala i šprica intravenskim ovisnicima. Udruga »Help« ovaj program na području Splitsko-dalmatinske županije provodi u Splitu (1200 korisnika), Trogiru, Makarskoj, Sinju, Braču, Hvaru i uskoro počinje s radom na Korčuli. U ostalom dijelu Hrvatske ova udruga program besplatne izmjene igala i šprica provodi na području Zagreba (gdje djeluje još nekoliko sličnih udruga), Rijeke i Šibenika. S obzirom na podatke u literaturi da je do 5% intravenskih ovisnika HBsAg+, a da na području Splita ima više od 3000 registriranih ovisnika te da točan broj intravenskih ovisnika u Hrvatskoj i Splitsko-dalmatinskoj županiji nije poznat, smatramo da je uz opsežno provođenje svih preventivnih medicinskih i stomatoloških mjera ovaj program imao vjerojatan utjecaj na pad pobola na područje ove županije.

U Splitsko-dalmatinskoj županiji relativno se rano počelo s programom »Exchange needle«. U nekim područjima SAD-a takvi su programi počeli poslije (1999. g.) i pokazali su se vrlo uspješnim u suzbijanju širenja HBV-infekcije među intravenskim narkomanima.[29] Ispitivanja naših autora na području Osječko-baranjske županije pokazala su da je u obiteljima u kojima ima jedan evidentan oboljeli od HBV-infekcije, veća mogućnost zaraze ostalih članova obitelji.[4] Stoga aktivno traženje HBsAg-pozitivnih ostalih članova obitelji i cijepljenje negativnih igra važnu ulogu u daljnjem sprječavanju ove bolesti na području naše županije. Istraživanja pokazuju da su na području Zagreba do 1990. godine 20% svih hospitaliziranih zbog akutnog hepatitisa B bili zdravstveni djelatnici iz visokorizičnih skupina, najviše medicinske sestre, a taj se postotak znatno snizio uvođenjem cijepljenja protiv hepatitisa B od 1987. godine.[1,30,31] Ipak, zdravstveni radnici nisu potpuno obuhvaćeni cijepljenjem. Jedna studija na većem broju ispitanika je pokazala da 58,1% zdravstvenih radnika nije zaštićeno cijepljenjem, iz različitih razloga.[32]

Iako je cijepljenje u Hrvatskoj obvezno za zdravstvene radnike, postotak obuhvata ne zadovoljava.[31,32] Neki su autori pokušali ispitati razloge izbjegavanja cijepljenja pa su zaključili da je strah među zdravstvenim radnicima prisutan zbog neobaviještenosti.[33,34]

Prema iskustvima stručnjaka i podacima iz stručne literature razloga za strah nema kod cijepljenja protiv hepatitisa B. Pretpostavke da cijepljenje može biti povezano sa sindromom kroničnog umora, gubitka kose, dijabetesa tipa 1, kroničnog artritisa, multiple skleroze, demijelinizirajućih bolesti (encephalomyelitis acuta disseminata, neuritis n. optici, myelitis transversalis, syndroma Guillain-Barré, neuritis brachialis) nisu potvrđene kao ni eventualna povezanost s akutnom limfatičkom leukemijom.[2,3,36–41] Cjepivo je proizvedeno genetičkim inženjeringom na kvaščevim gljivama i u tom procesu ne dolazi do kontakta s humanim materijalima, što bi se moglo prihvatiti kao objektivan uzrok straha.[1,42]

Što se tiče hepatitisa B, SZO Hrvatsku svrstava u područja umjerenog rizika s procijenjenom prevalencijom 2–7%.[2,3] Procjena Palmovića je da je prevalencija nosilaštva HBV u Hrvatskoj 1,2% do 2%.[1,12] Pri kraju je velika seroepidemiološka studija na 5000 seruma prikupljenih s područja cijele Hrvatske koja će dati realnu sliku o prevalenciji HBsAg+ u populaciji. Preliminarni rezultati pokazuju da su manje od 1% opće populacije nositelji virusa, što bi Hrvatsku prema kriterijima SZO-a, svrstalo u zemlju niske prevalencije i rizika.[10] Za sada, u nedostatku većih seroepidemioloških studija, kao relativno dobar pokazatelj zastupljenosti HBV-infekcije u populaciji upotrebljava se postotak HbsAg-pozitivnih davatelja krvi. U SAD-u se incidencija HBV-a u osoba ovisnih o krvi i krvnim derivatima značajno snizila otkad se počela uzimati krv od dobrovoljnih davatelja krvi, a sve manje od davatelja koji za to dobivaju novac.[7] Postotak HBsAg+ davatelja krvi u Hrvatskoj pokazuje vrlo nisku stopu i trend pada, što indirektno pokazuje pad zastupljenosti nositelja HBV-a u populaciji. Ipak, pri uzimanju ovog pokazatelja valja imati na umu da je u Hrvatskoj davanje krvi dobrovoljno i da se obično radi o zdravoj populaciji iz koje su isključene rizične skupine (narkomani, prostitutke i sl.). Premda je prevalencija oboljelih od HBV-infekcije u Splitsko-dalmatinskoj županiji u padu, prevalencija HBsAg-pozitivnih osoba, sudeći po zastupljenosti među dobrovoljnim davateljima krvi, u općoj populaciji je viša nego u Hrvatskoj. Dok se ova pojava ne objasni znanstveno, ostaje samo u području epidemioloških spekulacija.

U cilju boljeg razumijevanja epidemiologije hepatitisa B u Hrvatskoj nužna su specifična istraživanja njegovih osobitosti u manjim epidemiološkim područjima. Na taj način moguće je uočiti određene osobitosti koje bi upozorile na potrebu provođenja ciljanih protuepidemijskih postupaka, usmjerenih na osobito ugrožene ciljne skupine. Tako bi bilo

moguće, uz primjenu brojnih protuepidemijskih mjera jedinstvenih na nivou cijele države, primijeniti i one kojima bi se smanjila incidencija novih slučajeva na određenom području.

LITERATURA

1. *Palmović D.* Virusni hepatitis. Zagreb: Školska knjiga; 2004, str. 29–54.
2. Hepatitis B vaccines. Weekly epidemiological record 2004;79:255–63.
3. *World Health Organization.* Hepatitis B vaccine. Immunization, Vacines and Biologicals. www.who.int/vaccines.documents.
4. *Milas J, Ropac D, Mulic R i sur.* Hepatitis B in the family. Eur J Epidemiol 2000;16:203–8.
5. *Hadžić N.* Akutni virusni hepatitis. U: Vrhovac B i sur, ur. Interna medicina. Zagreb: Naprijed; 1997, str. 1025–8.
6. *Hadžić N.* Kronični hepatitis. U: Vrhovac B i sur, ur. Interna medicina. Zagreb: Naprijed; 1997, str. 1033–6.
7. *Robinson WS.* Hepatitis B Virus and Hepatitis D Virus. U: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R ur. Principles and practice of infectious diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000, str. 1652–6.
8. *Dienstag JL, Isselbacher KJ.* Akutni hepatitis. U: Iselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL. Harrison Principi interne medicine. Split: Placebo; 1997, str. 1275–91.
9. *Groshiede P, Van Damme P.* Prevention and control of hepatitis B in the community. Viral Hepatitis Prevention Board. Communicable Diseases Series. Antwerpen 1996:3–50.
10. *Bradarić N.* Osobno priopćenje, ožujak 2005.
11. *World Health Organization*. Hepatitis B, 2002; http://www.who.int/csr/disease/hepatitis.
12. *Palmović D.* Liječenje i prevencija virusnog hepatitisa. Liječ Vjesn 2004;126:254–60.
13. *Baklan Z, Gorisek JR, Poljak M, Pisec A.* Prevalence of HIV, hepatitis B, C and G virus infections among injecting drug users on methadone maintenance treatment in Maribor. Wien Klin Wochenchr 2004;116 (Suppl 2):5–7.
14. *Altice FL, Bruce RD, Walton MR, Buitrago MI.* Adherence to hepatitis B virus vaccination at syringe exchange sites. J Urban Health 2005; 82(1):151–61.
15. *Torbenson M, Kannangai R, Astemborski J i sur.* High prevalence of occult hepatitis B in Baltimore injection drug users. Hepatology 2004; 39:51–7.
16. Hrvatski zdravstvenostatistički ljetopis. Registar liječenih ovisnika o psihoaktivnim drogama u Hrvatskoj. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2004, str. 333.
17. Zakon o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti. NN RH br. 60/92:1338–48.
18. Pravilnik o načinu provođenja imunizacije, seroprofilakse i kemoprofilakse protiv zaraznih bolesti te o osobama koje se podvrgavaju toj obvezi. NN RH br. 23/94.
19. Pravilnik o načinu provođenja imunizacije, seroprofilakse i kemoprofilakse protiv zaraznih bolesti te o osobama koje se podvrgavaju toj obvezi. NN RH br. 164/04.
20. Pravilnik o izmjenama i dopunama pravilnika o načinu provođenja imunizacije, seroprofilakse i kemoprofilakse protiv zaraznih bolesti te o osobama koje se podvrgavaju toj obvezi. NN RH br. 62/99.
21. *McMahon BJ, Alward WLM, Hall DB i sur.* Acute hepatitis B infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of carrrier state. J Infect Dis 1985;151:599–603.
22. *Beasley RP, Stevens CE, Shiao IS, Meng HC.* Evidence against breastfeeding as a mechanism for vertical transmission of hepatitis B. Lancet 1975;2:740–1.
23. *Ivić I, Banović I, Bradarić N.* Hepatitis B virus infection among pregnant women in Split region. Eur J Epidemiol 1999;15:589–90.
24. Provedbeni program obveznog cijepljenja u Hrvatskoj. Republika Hrvatska. Ministarstvo zdravstva. Zagreb, 1999.
25. *Choundury RP, Cleator SJ.* An examination of needlestick onjury rates, hepatitis B vaccination uptake and instruction on sharps technique among medical students, J Hospit Infec 1992;22:143–8.
26. *Buti M, Viladomiu L, Jardi R i sur.* Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in hemodyalisis patients. Am J Nephrol 1992;12:144–7.
27. *Friedland GH, Selwyn PA.* Infekcije (izuzev AIDS) u intravenskih ovisnika. U: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, ur. Harrison Principi interne medicine. Split: Placebo; 1997, str. 495–9.
28. *Grgičević D, Balija M, Pirc-Tiljak D i sur.* Decreasing risk of viral transfusion-transmitted diseases in Croatia. Croat Med J 2000;41(2): 191–6.
29. *Rich JD, McKenzie M, Macalino GE i sur.* A syringe prescription program to prevent infectious disease and improve health of injection drug users. J Urban Health 2004;81(1):122–34.
30. *Đaković-Rode O, Palmović D, Kosanović I.* Zaštita djelatnika kliničke bolnice »Sestre milosrdnice« od infekcije virusom hepatitisa B. Liječ Vjes 1997;119:226–30.
31. *Ropac D, Zorić I, Palmović D i sur.* The prevalence of hepatitis B virus infection among medical workers prior to vaccination. Period Biol 2001;103(1):45–8.
32. *Palmović D, Palmović-Crnjaković J.* Vaccination against hepatitis B. results of the analysis of 2000 population members in Croatia. Eur J Epidemiol 1999;15:541–7.
33. *Mulić R, Ropac D.* Procijepljenost zdravstvenih djelatnika protiv hepatitisa B u Hrvatskoj: razlozi necijepljenja. Med Jad 2001;31:63–70.
34. *Lee DJ, Carillo L, Fleming L.* Epidemiology of hepatitis vaccine acceptance among urban paramedics and emergency medical technicians. Am J Infect Control 1997;25:421–3.
35. *Lunn JA.* Hepatitis B vaccination. Br Med J 1993;307:732.
36. *Ribera EF, Dutka AJ.* Polyneuropathy associated with administration of hepatitis B vaccine. N Engl J Med 1983;309:614.
37. *Carmeli Y, Oren R.* Hepatitis B vaccine side-effect. Lancet 1993; 341:250–1.
38. *Di Giusto CA, Bernhard JD.* Erythema nodosum provoked by hepatitis B vaccine. Lancet 1986;2:1042.
39. *Freid M, Conen D, Conzelmann M, Steinmann E.* Uveitis after hepatitis B Vaccination. Lancet 1987;2:631–2.
40. *Rogerson SJ, Nye FJ.* Hepatitis B vaccine associated with erythema nodosum and polyarthritis. Br Med J 1990;301:345.
41. Multiple sclerosis and hepatitis B vaccine. Meeting report. Vaccine 1999;17:2473–5.
42. *Stephenne J.* Development and production aspects of recombinant yeast-derived hepatitis vaccine. Vaccine 1990;8:69–73.

BOLESNICI LIJEČENI ZBOG KARCINOMA PROSTATE U ŽUPANIJSKOJ BOLNICI ČAKOVEC U PROTEKLE DVIJE GODINE

PROSTATE CARCINOMA PATIENTS TREATED IN COUNTY HOSPITAL ČAKOVEC IN PAST TWO YEARS

ANTONIO PLEŠNAR, MIRKO PERKOVIĆ, ANA JURIN*

Deskriptori: Tumori prostate – dijagnostika, patologija, liječenje; Adenokarcinom – dijagnostika, patologija, liječenje

Sažetak. Rak prostate važan je uzrok pobola i smrtnosti muškaraca srednje i starije dobi. Drugi je po učestalosti dijagnosticiranih zloćudnih tumora u muškaraca u SAD-u i u Europi. Ovim radom želimo prikazati broj liječenih bolesnika u Županijskoj bolnici Čakovec u periodu od siječnja 2002. g. do siječnja 2004. g. Koristili smo se retrospektivnom analizom povijesti bolesti, otpusnih pisama te operacijskih protokola. U tijeku dvije godine učinjeno je 70 transrektalnih biopsija prostate s 12 cilindara, od čega je kod 39 bolesnika otkriven karcinom prostate, a u 3 bolesnika u kojih je biopsija bila negativna karcinom prostate je slučajno nađen prilikom TURP-a. Prosječna dob liječenih bila je 72 godine (51–90), uz Gleasonov score 6,12 te prosjek PSA 32,4 (5,2–159). Učinjeno je 10 radikalnih prostatektomija, 23 supkapsularne orhidektomije, a u 6 bolesnika provedena je kemijska kastracija agonistima LH-RH. Radikalna iradijacija provedena je u 16 bolesnika sa stadijem T2 u kojih je radikalni kirurški zahvat bio kontraindiciran, a u 7 bolesnika s proširenošću osnovne bolesti provedena je palijativna iradijacija. Samo rano otkrivanje bolesti može dovesti do uspješnog liječenja, stoga kod svih bolesnika upućenih u urološku ambulantu u dobi iznad 50 g. treba tražiti i isključiti postojanje neoplastičkog procesa prostate.

Descriptors: Prostatic neoplasms – diagnosis, pathology, therapy; Adenocarcinoma – diagnosis, pathology, therapy

Summary. Prostate carcinoma is an important cause of morbidity and mortality in men of middle and older age. It is second diagnosed malignant tumor among men in USA and in Europe. Hereby, we'd like to show the number of treated patients at our hospital between January 2002 and January 2004. We made a retrospective analysis of patients' histories, discharge letters and operation protocols. During that period 70 transrectal biopsies (12 cilindars) were made, finding prostate carcinomas at 39 patients. Three patients with negative biopsies were incidentally diagnosed at TURP. Average age of treated patients was 72 years (51–90), with Gleason score 6.12 and PSA average 32.4 (5.2–159). Ten radical prostatectomies, 23 subcapsular orchidectomies and 6 chemical castrations by LH-RH agonists were made. Further palliative irradiation was performed in 7 patients with bone metastases and radical irradiation in 16 patients unable to undergone surgery. Only early detection of disease can lead to successful treatment, so we should search for prostate tumor in all male patients who come to see urologist and are older than 50 years.

Liječ Vjesn 2006;128:72–75

Rak prostate važan je uzrok pobola i smrtnosti muškaraca srednje i starije životne dobi, a učestalost mu je uočljivo u porastu u svim krajevima svijeta.[1] Treći je po incidenciji, a šesti na ljestvici smrtnosti među muškarcima. Od svih novootkrivenih zloćudnih bolesti muškaraca, na rak prostate otpada 8%. U različitim dijelovima svijeta razlike u incidenciji i smrtnosti od raka prostate vrlo su velike. Rizični čimbenici za nastanak raka prostate su dob, rasna pripadnost, pojava raka prostate u bližih rođaka, virusi te drugi, još nedovoljno istraženi mogući uzročnici.[2]

Učestalost tumora je u SAD-u 107/100.000, u Europi 46/100.000, u Japanu 39/100.000,[3] dok je u Hrvatskoj 29,9/100.000.[2] Prije 50 g. života dijagnosticira se u oko 1% bolesnika, da bi u šestom i sedmom deceniju života učestalost naglo porasla i najveći broj dijagnosticiranih ih je u osmom deceniju.[4]

Uzroci nastanka ovog tumora i njegova patogeneza nisu još dovoljno razjašnjeni. Svjetska zdravstvena organizacija je 1980. g. objavila klasifikaciju malignih tumora prostate. Najvažniji su maligni tumori epitelnog podrijetla. Većina karcinoma su adenokarcinomi kojima pripada više od 95% tumora i nastaju iz epitela perifernih žlijezda i kanalića prostate i lokalizirani su periferno supkapsularno.[5] Karcinomi koji su podrijetlom iz centralnih kanalića prostate rjeđi su i mogu imati histološki sliku adenokarcinoma, tranziciocelularnih karcinoma ili su kombinacija obaju tipova. Još su rjeđi endometroidni karcinom i planocelularni karcinom. Sarkomi su vrlo rijetki s 0,01–l,0% svih malignih tumora prostate.

Tumorske metastaze u prostati su rijetke, a obično je zahvaćena sistemskim širenjem limfoma i leukemije.

Pri ocjenjivanju vjerojatnosti rasta i širenja tumora rabi se Gleasonov sistem, koji se sastoji od Gleasonova gradusa i Gleasonova skora.[6] Gleasonov gradus temelji se na izgledu stanica prostate pod mikroskopom (»pattern of growth«) i izražava se skalom od 1 do 5, pri čemu gradus 1 označava dobro diferencirane stanice, a gradus 5 one koje su loše diferencirane.

Dva najzastupljenija gradusa se potom zbrajaju u Gleasonov skor, s tim da se najzastupljeniji gradus navodi prvi (npr. Gleason 3+4=7).

U tijeku patohistološke analize mogu se naći i intraepitelne neoplazije koje su vjerojatno prethodnik karcinoma prostate te se označuju kao PIN1-3.[7] Kada nema dovoljno citoloških atipija da bi se potvrdila maligna bolest, tada se označuje kao ASAP (atypical small acinar proliferation).[8]

Za rano otkrivanje bolesti bitna su tri parametra, i to digitorektalni pregled, PSA (antigen specifičan za prostatu) i ultrazvuk.

* **Županijska bolnica Čakovec** (mr. sc. Antonio Plešnar, dr. med.; Mirko Perković, dr. med.); **Dom zdravlja Čakovec** (Ana Jurin, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. A. Plešnar, dr. Rudolfa Horvata 16, 40 000 Čakovec. e-mail: antonio.plesnar@ck.t-com.hr

Primljeno 6. svibnja 2005., prihvaćeno 8. listopada 2005.

Digitorektalni pregled najstarija je metoda koja zbog svoje jednostavnosti i primjenjivosti ima primarno dijagnostičko značenje, ali je nespecifična te ju je potrebno nadopuniti UZ pregledom i PSA.

Za PSA zna se od 1971. g. (Harry), dok je serološki test dostupan od 1980. g. (Wang). PSA je serumski glikoprotein od 34 000 daltona koji secenira citoplazma prostatičnih žlijezda.[9] Njegove normalne vrijednosti zavise od dobi ispitanika i kreću se od 0 do 6,5 ng/ml, ali se 4 ng/ml uzima kao gornja granica normalne vrijednosti.

PSA nije tumorski biljeg jer mu vrijednosti mogu biti povišene i u drugih bolesti prostate, kao što su benigna hiperplazija prostate ili upala prostate. Unatoč tomu, PSA se smatra idealnim pokazateljem relapsa bolesti. U krvi postoji u vezanom i slobodnom obliku i upravo je omjer slobodnog PSA (f-PSA) i ukupnog PSA (t-PSA) bitan za razlikovanje oblika bolesti prostate. Naime, ako je spomenuti omjer (f/t PSA) manji od 0,20, gotovo je sigurno da se radi o karcinomu, dok će više vrijednosti govoriti u prilog ostalih, dobroćudnih bolesti prostate. Uvođenjem PSA potisnuti su ostali biljezi, kao što je kisela prostatična fosfataza.

Nedavno je identificiran i novi biomarker, EPCA (early prostate cancer antigen), koji bi mogao postati nadopuna postojećem testu PSA, jer ima nešto višu specifičnost i senzitivnost, ali su istraživanja na tom području još u tijeku.[10]

Ultrazvučna pretraga prostate koja se standardno rabi može biti transabdominalna i transrektalna. Transabdominalni ultrazvuk prostate nedovoljno prikazuje njezinu unutrašnju arhitektoniku pa je zato neadekvatna u ranom otkrivanju novotvorina prostate. Za transrektalni UZ rabe se endosonde od 5 do 7,5 Hz.[11] Kod verificiranog karcinoma prostate biopsijom UZ nalaz se upotpunjuje CT ili MR pretragom, a potom i scintigrafijom kostiju.

Biopsija prostate se od uvođenja metode 1930. g., kad ju je Ferguson učinio perinealnim putem, te prve transrektalne biopsije 1937. g. (Astraldi) do danas promijenila, s obzirom na razvoj opreme u cilju poboljšanja osjetljivosti i točnosti pretrage. Promjene se uglavnom odnose na tehniku uzimanja uzoraka, broj uzetih uzoraka i mjesta s kojih se oni uzimaju. Tako se pokazalo da tradicionalana sekstantska biopsija, kojom se uzimalo šest uzoraka – po dva iz baze, sredine i apeksa prostate, ne zahvaća ni 30% tumora.

Potom je rađena studija uzimanja osam uzoraka, koja je uz lateralnu sekstantsku biopsiju uzimala i uzorke iz sredine prostate – lijevo i desno medijalno. Studija pet regija uključuje standardnu sekstantsku biopsiju te po dvije lateralne biopsije sa svake strane i tri biopsije u samoj sredini prostate, ali je ova metoda imala i do 80% jakih hematurija zbog centralnih biopsija. Studija uzimanja deset uzoraka je uz standardnih šest uključivala i lateralne periferne zone, koje su povećale otkrivanje karcinoma za 14%. Naime, pokazalo se da je među bolesnicima s karcinomom koji su promašeni rutinskom sekstantskom biopsijom, njih 77% otkriveno lateralnim biopsijama.

Trenutačno se većina autora slaže da je optimalan broj uzoraka 8 ili 10, čime se otkriva 95% karcinoma, no kod prostata većih od 50 cm^2 preporučuje se uzeti 12 uzoraka.[12]

Danas je standardna metoda transrektalna biopsija prostate vođena transrektalnom ultrazvučnom sondom od 5 do 7,5 Hz uz igle 18 G s pištoljem za biopsiju.

Karcinom prostate je u većini slučajeva spororastući tumor. Pri postavljanju dijagnoze metastaze ima više od 50% bolesnika. Liječenje bolesnika, osim o stadiju osnovne bolesti u trenutku otkrivanja, ovisi i o daljem očekivanom trajanju bolesnikova života, pa se tako kod bolesnika mlađih od 70 godina i dobra općeg stanja, kojima je PSA < 20 ng/ml, a tumor se klasificira kao T1T2, indicira radikalna prostatektomija. Kod ostalih bolesnika s lokalno uznapredovalom bolesti ili zahvaćenim regionalnim limfnim čvorovima uz antiandrogenu hormonalnu terapiju potrebno je i radioterapijsko liječenje.

Radioterapija ili brahiterapija su metode izbora u svih bolesnika s dobro i srednje diferenciranim tumorima u stadiju T1T2T3 bez znakova diseminirane bolesti.[13] Da bi radioterapija bila uspješna, daju se visoke doze zračenja uglavnom između 65 i 75 Gy u trajanju od 6 do 8 tjedana. Lokalni relaps ili rezidualna bolest nakon radikalne kirurgije efikasnije se kontroliraju radioterapijom. Radikalna prostatektomija u odnosu na radikalnu iradijaciju ima bolje rezultate u izlječenju bolesti.[13]

Način liječenja, dakle, ovisi o brojnim čimbenicima, no mogli bismo zaključiti kako je u bolesnika kod kojih postoji visoki rizik da će umrijeti od raka prostate ili da će se simptomi brzo pojaviti indicirano neodgodivo radikalno lokalno liječenje – bilo kirurško ili radioterapijsko. No s obzirom na niski stupanj zloćudnosti i vrlo polaganu progresiju ove bolesti, u starijih bolesnika s prethodnim ozbiljnim srčanim, neurološkim ili drugim bolestima možemo odustati od bilo kakvog neposrednog liječenja i podvrgnuti ih samo brižljivoj opservaciji (»watchfull waiting«).[2]

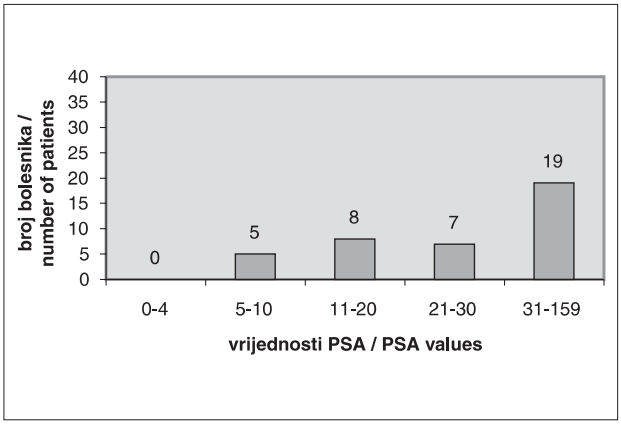
Ovim radom želimo prikazati broj liječenih bolesnika, kao i način liječenja u Županijskoj bolnici Čakovec. Dalje praćenje bolesnika je u tijeku.

Metode

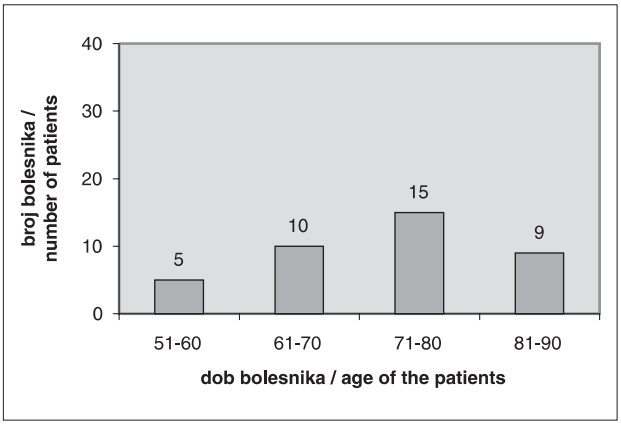
Ispitanici: Temeljem retrospektivne studije bolesnika starijih od 50 godina pregledanih na Urološkom odsjeku Odjela za kirurgiju ŽB Čakovec u razdoblju od siječnja 2002. godine do siječnja 2004. godine izdvojeno je 70 bolesnika u kojih je postojala sumnja na karcinom prostate. Iz dokumentacije tih bolesnika (povijesti bolesti, otpusna pisma, operacijski i ambulantni protokoli) analizirani su provedeni dijagnostički postupci i provedena terapija.

Postupci: Svi bolesnici obrađeni su uobičajenim postupcima koje provodimo u Urološkoj poliklinički-konzilijarnoj službi ŽB Čakovec:

- klinički urološki pregled (anamneza i klinički status) te transabdominalni (sonda 4,0 – 5,1 Hz) i transrektalni (biplanarna endosonda 7,5 Hz) UZ
- laboratorijske pretrage: PSA, f/t PSA (slika 1)



Slika 1. *Vrijednosti PSA kod bolesnika*
Figure 1. *PSA values in patients*



Slika 2. *Broj pozitivnih biopsija za bolesnike određene životne dobi*
Figure 2. *Number of positive biopsies in particular age groups*

– PHD materijala koji je dobiven biopsijom prostate (12 polja) s biopsijskom iglom 18G s pomoću pištolja za biopsiju (slika 2)
– nakon verifikacije karcinoma prostate učinjene su i dodatne pretrage CT i scintigrafija kostiju.

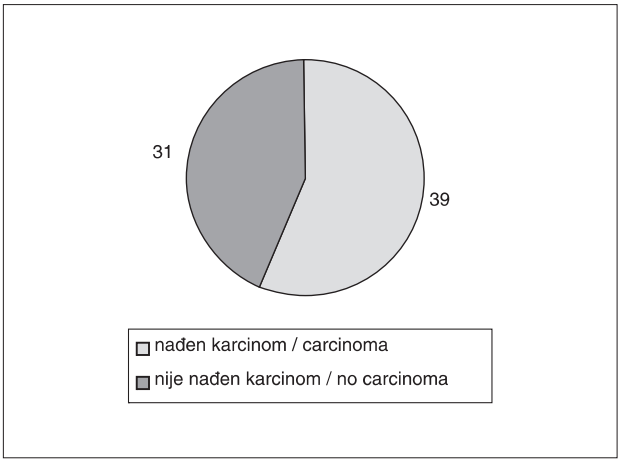
Rezultati

Retrospektivnom analizom iz ukupnog broja pregledanih bolesnika starijih od 50 godina, temeljem laboratorijskih nalaza (PSA, f/t PSA) te kliničkog pristupa (pregled te transabdominalni i transrektalni UZ) odabrano je 70 bolesnika u kojih je postojala sumnja na karcinom prostate. Njima smo napravili biopsiju prostate (12 polja). PHD-analizom materijala dobivenih biopsijom nađen je karcinom prostate kod 39 bolesnika (slika 3).

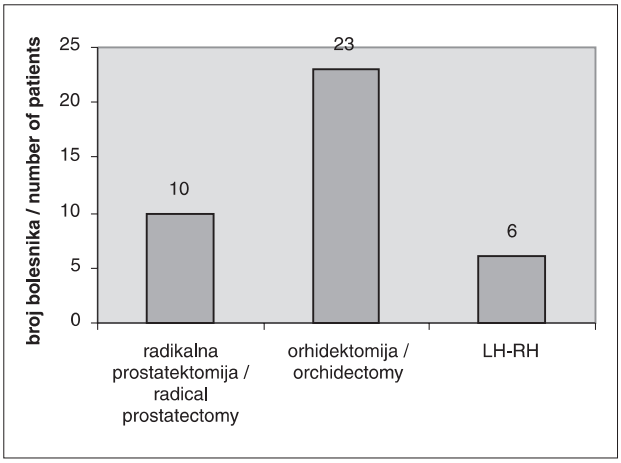
Spomenutom pretragom određeni su stadiji bolesti pojedinih ispitanika. Dodatnom CT analizom u ovih smo bolesnika utvrdili proširenost osnovne bolesti.

Od 39 bolesnika kod kojih je nađen karcinom prostate, njih 10 bilo je sa stadijem bolesti T1, T2 i PSA<20 ng/ml bez propagacije osnovne bolesti. Liječeni su radikalnom retropubičnom prostatektomijom s pelvičnom limfadenektomijom, od čega su četiri učinjene u našoj ustanovi.

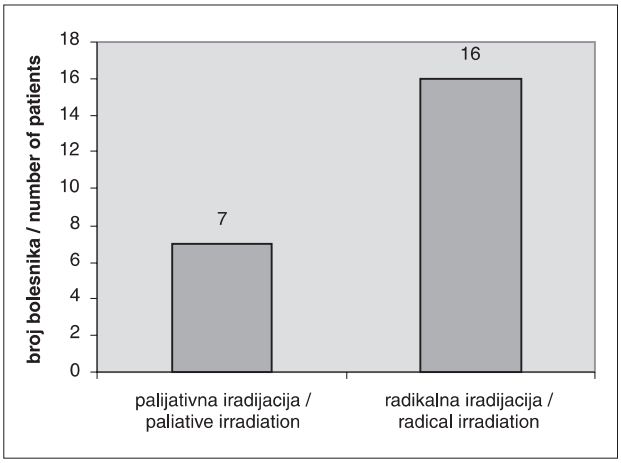
Od ostalih 29 bolesnika, 23 su liječena bilateralnom supkapsularnom orhidektomijom, a u 6 bolesnika provedena je kemijska kastracija agonistima LH-RH (*goserelin*, sc) (slika 4).



Slika 3. *Rezultati biopsija (PHD)*
Figure 3. *Biopsy results (PHD)*



Slika 4. *Broj bolesnika podvrgnut pojedinom načinu liječenja*
Figure 4. *Number of patients according to therapeutical procedure*



Slika 5. *Broj bolesnika podvrgnut pojedinoj vrsti zračenja*
Figure 5. *Number of patients according to irradiation procedure*

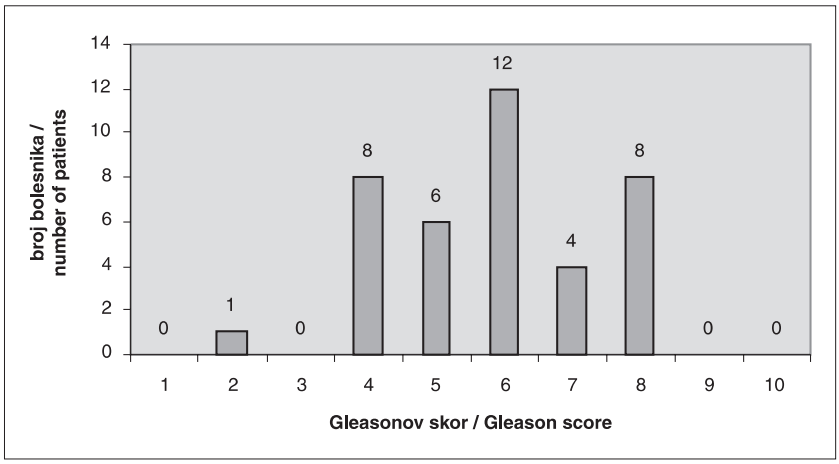
U 3/31 bolesnika u kojih je biopsija bila negativna karcinom prostate nađen je nakon provedene transuretralne elektroresekcije organa. 16 bolesnika sa stadijem T2 koji su imali kontraindikacije za radikalnu retropubičnu prostatektomiju upućeno je na radikalnu iradijaciju (slika 5).

Scintigrafskim ili rentgenskim pregledom kostiju u 7 bolesnika pronađena je proširenost osnovne bolesti i upućeni su na palijativnu iradijaciju s linearnim akceleratorom – MEVATRON (slika 5). Prosječna dob liječenih bila je 72 godine (51–90), uz Gleasonov skor 6,12 te prosjek PSA 32,4 (5,2–159) (slika 6).

Rasprava

Karcinom prostate je najčešći maligni tumor muškaraca iznad 65 godina života. S obzirom na rastuću starost populacije očekuje se i daljnji porast učestalosti zloćudnog tumora prostate. Za plansko liječenje karcinoma prostate nužno je utvrditi dob i opće stanje bolesnika, dokazati dijagnozu s pomoću histološkog ili citološkog nalaza te utvrditi maligni potencijal tumora. Pristupajući planskoj terapiji karcinoma prostate, bitno je razdvojiti tri grupe bolesnika.

U prvoj skupini su bolesnici čiji nalaz zahtijeva radikalnu prostatektomiju. Preduvjet je dobro opće stanje koje dopušta



Slika 6. *Broj bolesnika za pojedine vrijednosti Gleasonova skora*

Figure 6. *Number of patients for particular Gleason score*

kirurški zahvat te očekivano trajanje života još bar 10 godina. Nalaz mora biti lokalizirana bolest, s PSA manjim od 20 ng/ml bez regionalnih i udaljenih metastaza. Kod takvih bolesnika moguće je potpuno izlječenje. Naravno da je i u tom stadiju izbor liječenja radikalna iradijacija.

U drugoj grupi su bolesnici s uznapredovalom bolešću. Toj grupi pripadaju bolesnici čiji je karcinom probio granice prostate te imaju regionalne ili udaljene metastaze. Oni čine većinu oboljelih od karcinoma prostate. Kod njih nije moguće izlječenje, već se terapijom može usporiti napredovanje bolesti, kao i olakšati simptomi.

U trećoj grupi su bolesnici s takozvanom stacionarnom bolešću. To su bolesnici kod kojih pokazatelji upućuju na inaktivni karcinom i to su obično bolesnici starije dobne grupe (iznad 80 godina). Kod njih se, osim redovitih kontrola, ne bi trebalo provoditi drugo liječenje.

Naša je težnja da se u urološkoj ambulanti što ranije dijagnosticira karcinom prostate, i to u početnoj fazi kada je potpuno izlječenje moguće. Nažalost, još uvijek se bolesnici upućuju iz ambulante opće medicine u uznapredovalim fazama neprepoznate karcinomatozne bolesti.

Stoga je i prosječna dob liječenih bolesnika relativno visoka (slika 2), kao i vrijednosti PSA koji korelira sa stupnjem proširenosti bolesti.

Provedenom studijom među svim pregledanim muškarcima starijim od 50 g. koji su se javili u našu ambulantu, kod njih 39 dijagnosticiran je karcinom prostate, što je podjednako s učestalošću ove bolesti u svijetu.

Samo angažiranim pristupom, bilo stalnom edukacijom liječnika opće medicine, bilo bolesnika preko javnih tribina ili glasila, možemo utjecati na rano detektiranje bolesti a time i izlječenje bolesnika te time i smanjiti troškove liječenja. Svi muškarci iznad 50. godine života trebali bi doći na preventivni pregled u urološku ambulantu.

Zaključak

Provedena retrospektivna analiza postupaka dijagnosticiranja bolesti i provedenog liječenja bolesnika u ŽB Čakovec ukazuje da su provedeni dijagnostički postupci te provedeni postupci liječenja bili u razini uobičajenih kliničkih pristupa u nas i u svijetu. Samo rano otkrivanje bolesti može dovesti do uspješnog liječenja. Stoga kod svih bolesnika upućenih u urološku ambulantu u dobi iznad 50 godina treba tražiti i isključiti postojanje neoplastičkog procesa prostate.

LITERATURA

1. *Taylor JD, Holmes TM, Swanson GM*. Descriptive epidemiology of prostate cancer in metropolitan Detroit. Cancer 1994;73:1704–7.
2. *Mršić-Krmpotić Z, Roth A i sur.* Internistička onkologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2004, str 405–407.
3. *Boring CC, Squires TS, Tong T*. Cancer statistics, 1992. Cancer 1992; 42:19–39.
4. *Wingo PA, Tong T, Bolden S.* Cancer statistics, 1995. Cancer J Clin 1995;45:8–31.
5. *Brawn PN.* The dedifferentiation of prostate cancer. Cancer 1983;52: 246–5l.
6. *Gaeta JF, Englander LC, Murphy GP*. Comparative evaluation of the National Prostatic Cancer Treatment Group and Gleason system for pathologic grading of primary prostatic cancer. Urology 1986;27:306–8.
7. *McNeal JE, Bostwick DG.* Intraductal dysplasia: A pre-malignant lesion of the prostate. Hum Pathol 1986;17:64–71.
8. *Epstein JI.* Prostatic intraepithelial neoplasia. Adv Anat Patholog 1994; 1:123–34.
9. *Benson MC.* Prostate specific antigen J Urol 1994;152:2046–8.
10. *Walsh PC i sur.* Campbell's Urology. Phyladelphia: WB Saunders Company; 1998, str 2520–2529.
11. *Chon CH i sur.* Use of extended systematic sampling in patients with a prior negative prostate needle biopsy. J Urol 2002;167:2457.
12. *Babaian RJ, Toi A, Kamoi K, i sur.* A comparative analysis of sextant and an extended 11-core multisite biopsy strategy. J Urol 2000;163 (1):152–7.
13. *Pilepich MV i sur.* Phase III radiation therapy oncology group (ROTG) trial 86–10 of androgen adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;50:1243.

MIKROCELULARNI KARCINOM PLUĆA U BOLESNIKA S HEPATOSPLENIČNIM T-STANIČNIM LIMFOMOM: PRIKAZ BOLESNIKA

MICROCELLULAR LUNG CARCINOMA IN PATIENT WITH HEPATOSPLENIC T-CELL LYMPHOMA: A CASE REPORT

MATKO KALAC, SLOBODANKA OSTOJIĆ, SLAVKO GAŠPAROV, ANA PLANINC-PERAICA, MARA DOMINIS, BRANIMIR JAKŠIĆ*

Deskriptori: Karcinom malih stanica – komplikacije; Plućni tumori – komplikacije; T-stanični limfom – komplikacije; Slezena, tumori – komplikacije; Jetreni tumori – komplikacije; Antitumorski kombinirani kemoterapijski protokoli

Sažetak. Hepatosplenični T-stanični limfom (HSTSL) rijedak je oblik ekstranodalnog ne-Hodgkinova limfoma koji potječe od citotoksičnih T-stanica i manifestira se infiltracijom sinusoidne slezene, jetre i koštane srži. Klasifikacijom malignih limfoma Svjetske zdravstvene organizacije svrstan je u skupinu perifernih T-staničnih novotvorina. Tijek bolesti je vrlo agresivan s medijanom preživljavanja od 8 do 16 mjeseci unatoč polikemoterapiji. Prikazujemo slučaj bolesnika (48 g.) koji je primljen na bolničko liječenje zbog malaksalosti, gubitka na tjelesnoj težini, noćnog znojenja i pancitopenije i kod kojega se tijekom kliničke obrade posumnjalo na HSTSL. Dijagnoza je potvrđena patohistološki nakon splenektomije, a radi se o prvom slučaju ovog tipa limfoma u KB »Merkur«. S obzirom na objavljene loše rezultate liječenja standardnom kemoterapijom po shemi CHOP (ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin i prednizolon), odlučeno je da se kao prva linija terapije limfoma pokuša terapija po shemi FED (fludarabin, ciklofosfamid, prednizon). Prema našim spoznajama do sada nisu objavljeni rezultati primjene ove kemoterapijske sheme za ovaj rijetki oblik tumora. Bolesnik je primio 6 ciklusa kemoterapije koju je dobro podnio i bio je u dobru kliničkom stanju. Nakon završetka 6. ciklusa dijagnosticiran mu je mikrocelularni karcinom pluća, zbog čega je primio tri ciklusa kemoterapije po protokolu PE (cisplatina, etopozid).

Descriptors: Carcinoma, small cell – complications, Lung neoplasms – complications; Lymphoma, T-cell – complications; Splenic neoplasms – complications; Liver neoplasms – complications; Antineoplastic combined chemotherapy protocols

Summary. Hepatosplenic T-cell lymphoma (HSTCL) is a rare form of extranodal non-Hodgkin lymphoma derived from cytotoxic T-cells, usually manifesting by sinusoidal infiltration of spleen, liver and bone marrow. In 1997 World Health Organization classified malignant lymphomas and placed HSTCL among peripheral T-cell neoplasms. The course of the diseases is usually very agressive with a median survival time of 8 to 16 moths despite multiagent chemotherapy. We present a case of a 48-year-old male patient whose initial symptoms were fatigue, weight loss and night sweats, which were followed by splenomegaly and pancytopenia. After clinical examination we suspected him to have HSTCL which was proved pathohistologically upon splenectomy and it is the first case of this lymphoma diagnosed in »Merkur« Clinical Hospital. As a first line of lymphoma therapy we decided to apply FED course (fludarabine, cyclophosphamide, prednisone), being aware of the published poor results the standard CHOP chemotherapy (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone) yields. As far as we know, the results of this chemotherapy course in the therapy of this tumor have never been published. The patient underwent 6 courses of FED therapy, which he tolerated well and was in good clinical condition. Upon the completion of the 6th course of therapy he was diagnosed with lung anaplastic microcellular carcinoma and was treated with 3 course of PE therapy (cisplatin, etoposide).

Liječ Vjesn 2006;128:76–78

SZO je u svojoj klasifikaciji neoplastičnih bolesti hematopoetskog i limfnog sustava iz 1997. g. klasificirala hepatosplenični T-stanični limfom kao rijedak oblik perifernog, ekstranodalnog ne-Hodgkinova limfoma.[1] Dijeli se na αβ i γδ-tip prema vrsti T-staničnog receptora (TCR) na površini stanice koji se sastoji od αβ ili γδ-heterodimera povezanog s CD3-kompleksom bjelančevina. Većina perifernih T-limfocita kod čovjeka izražava αβ-TCR, a samo manji postotak (1–10%) γδ-TCR. Za razliku od toga većina hepatosplenič nih T-staničnih limfoma (HSTSL) građena je od T-limfocita koji na površini stanice imaju γδ-TCR. Primjetan je relativno visok postotak (15–19%) slučajeva koji su opisani kod bolesnika nakon transplantacije nekoga solidnog organa, najčešće bubrega i kontinuirane imunosupresivne te-

* **Odjel za hematologiju, Interna klinika, Klinička bolnica »Merkur«** (Matko Kalac, dr. med.; doc. dr. sc. Slobodanka Ostojić, dr. med.; doc. dr. sc. Ana Planinc-Peraica, dr. med.; prof. dr. sc. Branimir Jakšić, dr. med.); **Odjel za patologiju, Klinička bolnica »Merkur«** (dr. sc. Slavko Gašparov, dr. med.; prof. dr. sc. Mara Dominis, dr. med.)

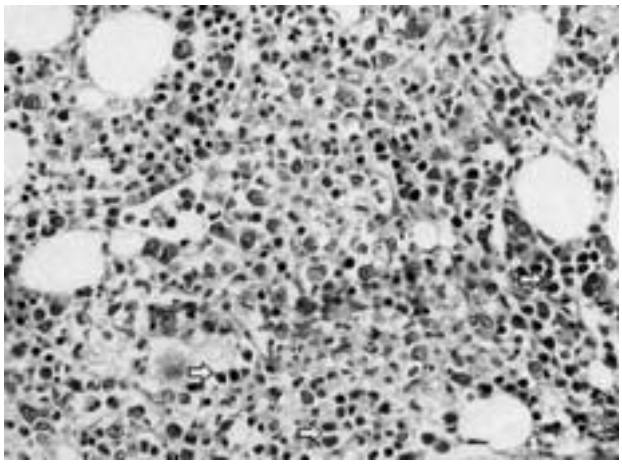
Adresa za dopisivanje: Dr. M. Kalac, Odjel za hematologiju, Interna klinika, Klinička bolnica »Merkur«, Zajčeva 19, 10 000 Zagreb

Primljeno 22. veljače 2004., prihvaćeno 25. listopada 2005.

rapije.[2] Za razliku od ostalih oblika posttransplantacijskih limfoma većina slučajeva HSTSL ne dovodi se u vezu s Epstein-Barrovim virusom (EBV). Češće se javlja u muškaraca (omjer M:Ž 5:1) mlađe i srednje životne dobi (srednja dob 34 godine). Prvi simptomi bolesti jesu B-simptomi[3] – vrućica, intenzivno znojenje, pretežito noću i gubitak na težini. Svi bolesnici imaju splenomegaliju, a velika većina trombocitopeniju i hepatomegaliju. Rjeđa je masivna infiltracija koštane srži, anemija i leukemična slika limfoma, dok su vrlo rijetko ili gotovo nikada zahvaćeni llimfni čvorovi i koža. Morfološki se radi o srednje velikim limfocitima jednolična oblika, oskudne citoplazme s kondenziranim kromatinom i mjestimice vidljivim nukleolima, koji u prvom redu infiltriraju i dilatiraju sinuse crvene pulpe slezene.[8] U jetri se tumorske stanice nalaze u sinusoidnim kapilarama bez oštećenja hepatocita ili Kiernanovih portalnih prostora, a u koštanoj srži u dilatiranim sinusima. Imunohistokemijski, sve stanice daju pozitivnu reakciju na CD2, CD3 i TIA-1, nešto rjeđe CD7 i CD56,[7] a samo kadkad je pozitivna ekspresija CD8 i CD16 molekula.[4,6] Prema dostupnoj literaturi većina bolesnika je primala standardnu terapiju po shemi CHOP s vrlo lošim rezultatima. Samo u dva pacijenta koji su nakon uvodne terapije platinom i citarabinom prošli autotransplantaciju perifernih matičnih stanica opisana je potpuna remisija koja je trajala do 52 mjeseca.[5] Zbog rijetkosti bolesti i agresivnog tijeka u literaturi nije opisana pojava sekundarne neoplazme uz HSTSL. Cilj ovoga rada je opisati vrlo rijedak oblik limfoma kod našeg bolesnika, učinak terapije po shemi FED (fludarabin, ciklofosfamid, prednizon) i pojavu sekundarne neoplazme na plućima.

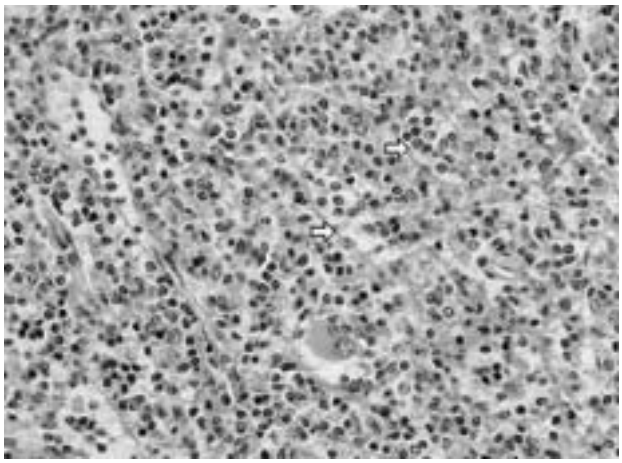
Prikaz bolesnika

U rujnu 2002. kod našeg je bolesnika otkrivena leukopenija i splenomegalija tijekom kliničke obrade boli u kralježnici. S obzirom na to da se dobro osjećao, nije učinjena dodatna hematološka obrada od liječnika opće medicine sve do svibnja 2003. kada se hospitalizira u našoj klinici s već izraženim B-simptomima. Fizikalnim pregledom našla se izrazita splenomegalija koja je iznosila 20 cm ispod lijevoga rebrenog luka. Laboratorijski nalazi su bili ovi: L 1,64×10^9/L, E 3,38×10^{12}/L, Hb 93g/L, Tr 36×10^9/L, povišena je bila koncentracija CRP-a (10,1 mg/L) i IgA (5,1 g/L). U elektroforezi serumskih bjelančevina nađene su snižene vrijednosti albumina (36,2 g/L) te porast γ-globulina (20,7 g/L). Radiološka snimka toraksa bila je unutar normalnih granica, a UZ nalaz abdomena je dokazao izrazitu splenomegaliju s uzdužnim promjerom većim od 300 mm. Imunofenotipizacija stanica punktata koštane srži protočnom citometrijom pokazala je da se radi o CD2+, CD3+, CD7+, CD16+, CD56+, CD1a–, CD4–, CD5–, CD8– stanicama. Patohistološkom analizom bioptata koštane srži nađena je hipercelularna srž s reduciranim masnim stanicama i sunusoidalnim infiltratima malih do srednje velikih limfocita (slika 1). Kako se imunohistokemijski radilo o CD2+, CD3+, CD7+, a CD20– limfocitima, nalaz je govorio u prilog T-limfoproliferativne bolesti. Molekularnom analizom preuredbe gena TCR γ iz uzorka koštane srži dokazana je T-monoklonalna stanična proliferacija. Predložena je splenektomija koja je učinjena u srpnju 2003. Slezena je težila 4025 g, veličine 34×32×11 cm, glatke sjajne kapsule s mesnatim i jednolično smeđastim parenhimom na prerezu. Histološki se radilo o izrazito reduciranoj, mjestimice potpuno nestaloj bijeloj pulpi. Izrazito je bila proširena crvena pulpa, i to na račun dilatiranih sinusa u kojima su se osim nešto granulocita i pokojeg megakariocita našle srednje velike jednolične stanice oskudne svijetle citoplazme s kondenziranim kromatinom i mjestimice vidljivim sitnim nukleolima (slika 2). Imunohistokemijski, stanice su bile pozitivne na CD2, CD3, CD56 i TIA-1, a negativne na EBV-LMP, što govori protiv infekcije Epstein-Barrovim virusom. Billrothovi tračci bili su uredna izgleda. Patohistološki nalaz odgovarao je T-limfoproliferativnoj bolesti odnosno hepatosplenič nom T-staničnom limfomu. Pozitivan nalaz preuredbe gena TCR γ pretpostavlja da se u ovom slučaju radi o γδ-HSTSL-u. Kako nismo mogli PCR-metodom odrediti δ-T-stanični receptor, ne možemo sa sigurnošću tvrditi da se radi γδ-HSTSL-u.



Slika 1. *Prošireni sinusi koštane srži ispunjeni su tumorskim stanicama (strelice). HE, ×200*

Figure 1. *Dilated bone marrow sinuses are filled with tumour cells (arrows). HE, ×200*



Slika 2. *Prošireni sinusi crvene pulpe slezene ispunjeni su tumorskim stanicama (strelice). HE, ×120*

Figure 2. *Spleen – dilated sinuses of the red pulp are filled with tumour cells (arrows). HE, ×120*

Bolesnik je ponovno hospitaliziran u kolovozu 2003. radi evaluacije stanja nakon splenektomije. Hematološki nalazi su bili: L 6,7×10^9/L, E 3,95×10^{12}/L, Hb 103 g/L, Tr 220×10^9/L. I dalje je bila povišena koncentracija IgA (5,4 g/L), sa smanjenim omjerom albumina i γ-globulina. Zaključeno je da kliničko stanje zadovoljava i preporučena je kontrola u dnevnoj bolnici.

U veljači 2004. dolazi do pogoršanja stanja kada se u statusu nađu ascites, edemi nogu i hepatomegalije (jetra se palpirala 6 cm ispod desnoga rebrenog luka). Laboratorijski nalazi su bili: L $10{,}68\times10^9$/L, E $4{,}66\times10^{12}$/L, Hb 132 g/L, Tr 46×10^9/L, ukupni bilirubin 97 μmol/L, AST 22 ij/L, ALT 11 ij/L, alkalna fosfataza 133 ij/L, LDH 226 ij/L, PV 0,37, antitrombin III 0,32 i fibrinogen 1,3 g/L. UZ nalaz abdomena pokazivao je obilnu količinu ascitesa i jetru povećanu do 200 mm u medioklavikularnoj liniji. Svi ovi nalazi su upućivali na vjerojatnu infiltraciju jetre, međutim zbog niskog broja trombocita i sniženog PV-a biopsije jetre, kojom bi se ona dokazala, nije učinjena. Zbog loših rezultata standardne terapije kod ovog oblika limfoma, odlučeno je da se bolesnik liječi po shemi FED. Do rujna 2004. primio je 6 ciklusa terapije, koju je dobro podnio, a hematološki nalazi bili su u granicama normale. CT toraksa koji je učinjen prije 1. ciklusa terapije nije pokazivao medijastinalnu limfadenopatiju niti znakove infiltrativnih promjena u plućnom parenhimu. Nakon završetka šestog ciklusa terapije na fizikalnom pregledu otkriven je povećani limfni čvor na vratu koji je punktiran i citološki nalaz je govorio za metastazu karcinoma. Kako je naš bolesnik bio pušač više od 20 godina, upućen je pulmologu te je bronhocitološkom obradom dijagnosticiran anaplastični mikrocelularni karcinom pluća na bifurkaciji lijevoga glavnog bronha. Odlučeno je da se bolesnik stavi na terapiju po PE (cisplatina, etopozid) protokolu. Primio je 3 ciklusa nakon čega dolazi do pogoršanja općeg stanja, zbog čega je hospitaliziran na našem odjelu u veljači 2005. Tom prilikom nije nađeno znakova aktivnosti limfoma, a ultrazvučno su otkrivene opsežne sekundarne promjene jetre. Citološkom punkcijom opisanih promjena otkriju se stanice pozitivne na epitelne markere (Ber EP4 i citokeratin 18), što odgovara mikrocelularnom karcinomu pluća. Bolesnik je upućen da se javi nadležnom onkologu te je preminuo u ožujku 2005.

Zaključci i rasprava

Prikazali smo slučaj vrlo rijetkog i agresivnog oblika limfoma u četrdesetosmogodišnjeg bolesnika te pojavu sekundarne neoplazme pluća. U većini dostupne literature o ovoj bolesti prikazani su također pojedinačni slučajevi što otežava donošenje općenitih zaključaka. Jedina iznimka je serija od 21 bolesnika iz 2003., opisana od Belhadja i sur., koji su 1990. i opisali prvi slučaj HSTSL-a. Značajan postotak slučajeva (15–19%) u toj seriji jesu posttransplantacijski oblici limfoma, što indicira postavku da prolongirana imunosupresivna terapija može favorizirati razvoj ove bolesti. Bitno je spomenuti da kod većine bolesnika ne postoji povezanost HSTSL-a s infekcijom EBV-om. Stoga, za razliku od ostalih posttransplantacijskih limfoma, prestanak ili redukcija imunosupresivne terapije ne utječe na klinički tijek bolesti. U odnosu na podatke iz te serije, naš je pacijent stariji od tipično zahvaćene populacije. Svi ostali podaci karakteristični su za većinu bolesnika s HSTSL-om. Naime, prezentirao se B-simptomima i vrlo karakteristično splenomegalijom s tipičnim patohistološkim nalazom. Zahvaćenost koštane srži ustanovljena je biopsijom, ali infiltraciju jetre nismo uspjeli dokazati. Trombocitopenija koja se opisuje u gotovo svim slučajevima u medicinskoj literaturi također je bila prisutna. Mogući mehanizmi nastanka pancitopenije jesu infiltracija koštane srži i lučenje citokina, pogotovo interferona γ, od strane malignih stanica. Bitna je karakteristika trombocitopenije da se pojavljuje kao znak relapsa bolesti čak i nakon splenektomije, što dokazuje da je uloga citokina u njezinu nastanku možda važnija od uloge splenomegalije. Kod našeg bolesnika trombocitopenija je dokazana prilikom prve hospitalizacije, a nakon splenektomije broj trombocita se normalizira. Do ponovnog pada broja trombocita dolazi zbog pogoršanja bolesti u veljači 2004. Infekcija EBV-om nije dokazana, što je tipično za ovaj limfom. Standardna indukcijska terapija za HSTSL je polikemoterapija po shemi CHOP. Znajući za loše rezultate standardne terapije u liječenju ovog oblika limfoma te za dugoročnije preživljenje dvoje pacijenata koji su bili na platina-citarabinskoj indukcijskoj terapiji, odlučili smo svog bolesnika staviti na FED-protokol, koji je dobro podnosio sve do trenutka kada je dijagnosticirana sekundarna neoplazma. Postavlja se pitanje međusobne interakcije ovih dviju neoplazma. Naime, vrlo je teško odgovoriti koji se tumor prvi pojavio, mogu li maligni limfociti sekrecijom limfokina potaknuti rast karcinoma pluća i koji je utjecaj FED-terapije na malignu transformaciju stanica. Budući da je karcinom pluća česta bolest te uzimajući u obzir pušačku anamnezu našeg bolesnika, pojava ovih dvaju tumora u kratkom razdoblju je najvjerojatnije slučajna.

LITERATURA

1. *Steurer M, Stauder R, Gruenewald K i sur.* γδ-T-cell lymphoma with leukemic course after renal transplantation. Hum Pathol 2002;33:253–8.
2. *de Wolf-Peeters C, Achten R.* γδ T-cell lymphoma: a homogeneous entity? Histopathol 2000;36:294–305.
3. *Nosari A, Oreste PL, Biondi A i sur.* Hepatosplenic γδ T-cell lymphoma: a rare entity mimicking the hemophagocytic syndrome. Am J Hematol 1999;60:61–5.
4. *Cooke CB, Krenacs L, Stetler-Stevenson M i sur.* Hepatosplenic T-cell lymphoma: a distinct clinicopathologic entity of cytotoxic γδ T-cell origin. Blood 1996;88:4265–74.
5. *Belhadj K, Reyes F, Farcet JP i sur.* Hepatosplenic γδ T-cell lymphoma is a rare clinicopathological entity with poor outcome: report on a series of 21 patients. Blood 2003;102:4261–9.
6. *Ahmad E, Kingma DW, Jaffe ES, Schrager JA i sur.* Flow cytometric immunophenotypic profiles of mature gamma delta T-cell malignancies involving peripheral blood and bone marrow. Clin Cytometr 2005; 67:6–12.
7. *Wei SZ, Liu TH, Wang DT i sur.* Hepatosplenic gammadelta T-cell lymphoma. W J Gastroenterol 2005;11:3729–34.
8. *Munir J, Preston G, Polish R.* Case report: a common presentation of a rare disease – hepatosplenic T-cell lymphoma. Haw Med J 2004;63: 341–3.

ULOGA MAGNETSKE REZONANCIJE U FETALNOJ MEDICINI

MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN FETAL MEDICINE

SNJEŽANA ŠKRABLIN, RANKA PADOVAN-ŠTERN, VLADIMIR BANOVIĆ, MARKO RADOŠ, IVAN KUVAČIĆ, HELENA LOVRIĆ*

Deskriptori: Fetusne bolesti – dijagnostika; Anomalije – dijagnostika; Fetus – patologija; Magnetska rezonancija; Prenatalna dijagnostika

Sažetak. Slikovne tehnike magnetske rezonancije (MR) relativno su nova revolucionarna metoda ocjene anatomije fetusa. Brzinom slikovnog prikaza od 300 do 400 ms omogućen je prikaz fetusa bez sedacije jer fetalni pokreti više ne smanjuju kvalitetu slike. MR je danas prihvaćena metoda izbora u dijagnosticiranju strukturalnih anomalija živčanog i mokraćnog sustava fetusa koje nisu dovoljno razjašnjene ultrazvučnim prikazom (UZ). Dijagnoze potvrđene MR-om značajno olakšavaju klinički postupak. U kratkom pregledu prikazane su današnje mogućnosti uporabe MR-a u fetalnoj medicini i mogućnosti razvoja dijagnostike MR-om u bliskoj budućnosti.

Descriptors: Fetal diseases – diagnosis; Abnormalities – diagnosis; Fetus – pathology; Magnetic resonance imaging; Prenatal diagnosis

Summary. Fast magnetic resonance imaging (MRI) has revolutionized our ability to image the fetus by using fast scanning techniques. Individual images are obtained in 300–400 s allowing fetal imaging without sedation due to reduced fetal movement artifacts. MRI is most useful for evaluation of the anomalies of fetal nervous and urinary system which are not fully clarified by ultrasound. The influence of magnetic resonance depending on gestational age on perinatal management nowadays is certain. This review discusses its current application and future developments.

Liječ Vjesn 2006;128:79–83

Donedavno je uporaba magnetske rezonancije (MR) za vrijeme trudnoće bila ograničena samo na dijagnostiku bolesti majke (adneksalne tvorbe, sumnja na zdjeličnu trombozu), dok su slike fetusa dobivane slučajno ako su područje snimanja bili donji dio abdomena i zdjelica majke. Kvaliteta snimaka bila je relativno loša zbog dugog primanja signala i većeg broja fetalnih pokreta tijekom tog razdoblja. Napretkom tehnologije i razvojem novih brzih sekvenci, MR je postala važna i korisna dopunska metoda ultrazvučnomu (UZ) prikazu fetusa. Sada, osim UZ-om, koji je ponekad nedovoljno precizan, snimke MR-om omogućuju olakšano prikazivanje posebice nekih ultrazvuku teško dostupnih fetalnih struktura. U posljednjih desetak godina brze slikovne tehnike MR-a, kao što su brze spin echo sekvence (half-Fourier single-shot turbo spin echo, HASTE i steady state free precession technique, truFISP), omogućile su prikaz fetusa bez sedacije, neovisno o majčinu položaju za vrijeme snimanja. U mnogim dijagnostičkim zavodima u svijetu uporaba MR-a u fetalnoj medicini već je rutina jer omogućava snimanje u više ravnina, bolju rezoluciju u odnosu na prikaz UZ-om i CT-om, a ne koristi se ionizirajućim zračenjem.

Kako bi uporaba MR-a zaživjela u svakodnevnom kliničkom radu, potrebno je definirati indikacije i organske sustave u kojima je ova dijagnostika preciznija od drugih slikovnih tehnika. Usporedno je, radi što potpunije karakterizacije mogućih patoloških i anatomskih fetalnih promjena, bliska suradnja između ginekologa s iskustvom u opstetričkom UZ-u i radiologa nužna. Danas je MR metoda izbora u prikazu anomalija središnjega živčanog sustava, prsišta, probavnog i mokraćnog sustava pa je tako postala vrijedan dodatak UZ-u u donošenju svakodnevnih odluka o daljnjem tijeku i vođenju trudnoće.

Tehničke karakteristike MR snimanja te biološki učinak na tkivo fetusa i majku

Da bi se prilikom snimanja izbjegao sindrom vene kave, trudnica se obično postavlja u lijevi lateralni dekubitalni položaj. Pregled valja započeti lokalizacijskom sekvencom u sve tri ravnine. Ako je indikacija za snimanje sumnja na patologiju fetusa, nakon dobivanja lokalizacijskih slika, sve tri ravnine snimanja prilagođavaju se prema fetusu, a ne majci.

Tijekom snimanja, majka i fetus izloženi su statičkomu magnetskom polju, promjenljivom gradijentnom magnetskom polju i radiofrekventnom elektromagnetskom valnom djelovanju.[1,2] Svaka od tih komponenti potencijalno može imati štetan učinak na tkiva fetusa odnosno majke. Glavni mogući učinci su prekomjerno zagrijavanje tkiva zbog apsorpcije radiofrekventne energije (RF), pokretanje i poremetnja djelotvornosti metalnih feromagnetskih usadaka u tijelu majke ili fetusa, interferencija aktivnih električnih stimulatora u tijelu majke ili fetusa s RF poljem i posljedična promjena njihova ritma i pravilnosti rada. Zbog mogućega prekomjernog zagrijavanja tkiva, odlaganjem energije (Specific Absorption Rate, SAR), za snimanja fetusa preporučeno je ograničenje energije na 1,5 W/kg. Za odrasle je

* **Klinika za ženske bolesti i porode, Medicinski fakultet, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Snježana Škrablin, dr. med.; Vladimir Banović, dr. med.; prof. dr. sc. Ivan Kuvačić, dr. med.; Helena Lovrić, dr. med.); **Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Medicinski fakultet, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Ranka Padovan-Štern, dr. med.; dr. sc. Marko Radoš, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. S. Škrablin, Klinika za ženske bolesti i porode, Petrova 13, 10 000 Zagreb

Primljeno 18. svibnja 2005., prihvaćeno 25. listopada 2005.

osobe to ograničnje 2,0 W/kg. U mnogim je studijama ocijenjena sigurnost fetusa i majke pri snimanju MR uz navedena ograničenja[2] i nikakav štetni učinak snimanja na fetus nije ustanovljen.[3]

Razvoj djece koja su intrauterino snimana MR-om pratili su istraživači dviju velikih studija Sveučilišta u Nottinghamu.[4,5] Baker i sur. su u razdoblju od 3 godine pratili dvadesetero djece koja su snimana u fetalnom razdoblju s pomoću Echo Planar Sequence (EPI) i nisu našli nikakvih razlika u odnosu na poredbenu skupinu. Djeca su snimana MR-om od 0,5 T nakon 21. tjedna gestacije do termina, a pedijatrijska ocjena mogućih oštećenja dana je u dobi od 9 mjeseci. U istoj studiji u djece dobi 8 mjeseci ispitivan je sluh, ali oštećenja nisu nađena.[4] Glover je pokušao izmjeriti jačinu zvuka kojoj su fetusi izloženi za vrijeme snimanja. Muški dobrovoljac progutao je mikrofon i popio litru vode kako bi napunjeni želudac pokušao dočarati amnijsku vreću. Tijelo dobrovoljca reduciralo je jačinu zvuka za 30 dB te je tako rizična jačina zvuka od 120 dB smanjena na 90 dB koja se danas smatra sigurnom.[5] U brojnim studijama praćen je utjecaj MR-a na frekvenciju kucaja čedinjeg srca, no ometanje srčanog ritma tijekom ili nakon snimanja nije ustanovljeno.[5–8]

Opasnost mogu uzrokovati i privlačne sile koje razvija statičko magnetsko polje na feromagnetske materijale tijekom snimanja**.** Bilo koji usadak feromagnetskih osobina u tijelu majke, npr. krvožilni metalni umetci (Stent), umjetne pužnice i sl., predstavlja potencijalnu opasnost kada su izloženi jakomu magnetskom polju. Usadak se u magnetskom polju može pokrenuti i tada izravno oštetiti tkivo. Naprimjer, stariji modeli krvožilnih metalnih steznika (Clip) koji se rabe kod moždanih aneurizmi mogu se pomaknuti u magnetskom polju s teškim posljedicama. Iako većina današnjih metalnih usadaka nema feromagnetske osobine, prije pretrage MR-om potrebna je temeljita provjera njihovih osobina i sigurnosti.[9] Moguće je i ometanje rada elektroničkih uređaja kao što su stimulatori srca ili ostali usadci (živčani poticatelji, pužnični usadci) bilo zbog magnetski potaknutih programskih promjena ili elektromagnetskog ometanja. Jednako tako se u trudnoći izbjegava davanje kontrasta koji sadržava gadolinij jer ga fetus guta i zbog dugog vremena eliminacije, gomila u tkivima. Procjenjuje se ipak da je rizik, ako i postoji, izrazito nizak pa je MR indicirana u trudnica kod kojih postoji klinička potreba za dijagnozom koja se ovom metodom može postaviti brže i pouzdanije nego što je to moguće drugim, nerijetko opasnijim i manje pouzdanim metodama. Američko vijeće za zaštitu od zračenja ipak savjetuje izbjegavanje MR-a u prva tri mjeseca trudnoće zbog nedovoljnog znanja o štetnom učinku na organogenezu fetusa.[10,11]

Primjena u porodništvu

Prikaz posteljice

MR se može iskoristiti za točnije određivanje sijela posteljice, posebice u odnosu na ušće maternice zbog različitih magnetskorezonantnih karakteristika dviju vrsta tkiva. Omogućuje otkrivanje placente previje smještene na stražnjoj strani maternice jer kosti fetalne glavice ne zasjenjuju posteljično sijelo.[12] Rabi se samo u iznimnim i nejasnim slučajevima npr. pacijentice s prethodnom miomektomijom[13] zbog visoke cijene pretrage, slabije dostupnosti i velike točnosti dijagnoze postavljene UZ-om, ako se rabi vaginalna sonda.[12]

Zdjelica

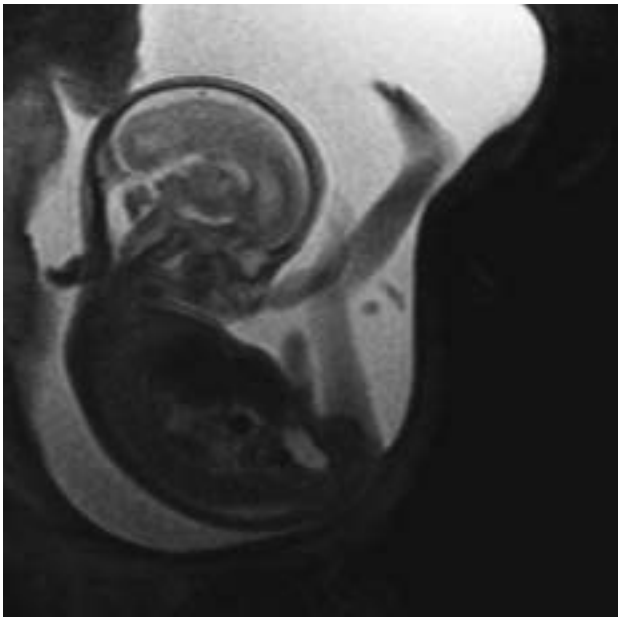
Snimanje MR-om kraćim od 30 sekundi omogućava točno određivanje mjera zdjelice bez ionizacijskog zračenja. Iako se radiološka pelvimetrija zapravo više i ne koristi, procjena prostranosti zdjelice ovom novom metodom, iznimno, mogla bi biti korisna u odluci o načinu dovršenja trudnoće kod npr. stava zatkom i u rijetkim indikacijama kada odluka o načinu dovršenja trudnoće zbog popratnih bolesti ili stanja majke nije ni laka ni jednostavna. Loon i suradnici[14] u svojoj studiji MR pelvimetrijom nisu smanjili učestalost carskog reza kod stava zatkom budući da način dovršenja trudnoće ovisi i o procjeni tjelesne težine djeteta i brojnim drugim okolnostima, ali im je omogućeno bolje i sigurnije vođenje poroda sa statistički nižom pojavnošću hitnih carskih rezova.

Fetus

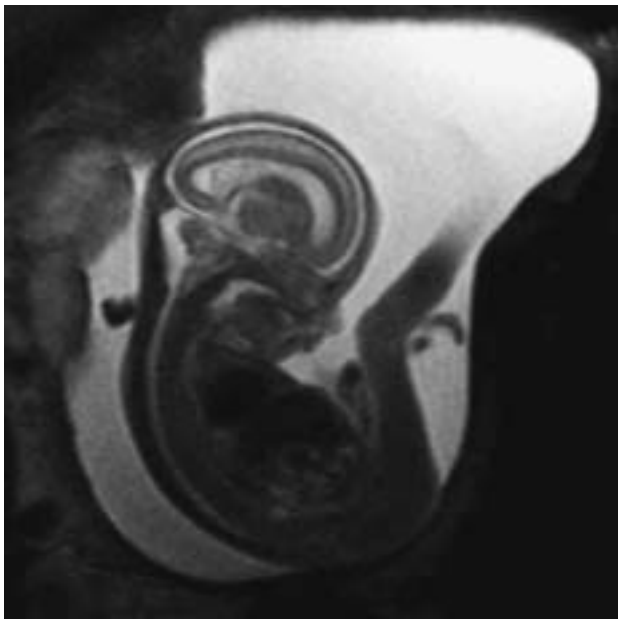
UZ ostaje metoda izbora pri rutinskoj ocjeni anatomije i veličine fetusa, ali u situacijama kada UZ dijagnoza nije dovoljno pouzdana, MR može omogućiti precizniju i potpuniju ocjenu prisutnosti ili odsutnosti malformacija i anomalija. Najčešća indikacija za primjenu MR-a je kod fetalnih anomalija kao što su: potpuna ili djelomična ageneza korpusa kalozuma, malformacije stražnje lubanjske jame, bilateralna renalna ageneza, dijafragmalna hernija i pitanja zrelosti pluća.[15] Na taj način MR bitno olakšava prenatalno savjetovanje i antenatalnu skrb.[16] Omogućen je i bolji kontrastni prikaz mekih tkiva, kao i snimanje u više ravnina koje pomaže u razrješenju složenih anomalija. Posebno je korisna kod pretilih majki i u slučajevima manjka plodne vode koji otežavaju UZ pretragu. Za potpunu analizu fetusa nužno je poznavati različitost fetalne anatomije od anatomije novorođenčeta.

Anomalije središnjega živčanog sustava

MR se pokazala najkorisnijom u dijagnostici malformacija središnjega živčanog sustava fetusa. UZ dijagnostika središnjega živčanog sustava nerijetko je vrlo teška zbog nespecifičnosti prikaza određenih anomalija, tehničkih čimbenika koji smanjuju moć razlučivanja, kostiju neurokranija



Slika 1. *T2 mjerena slika fetusa u mediosagitalnoj ravnini u 14. tjednu gestacije (HASTE sekvenca)*
Figure 1. *T2 weighted mediosagital MRI image of the fetus at 14 weeks (HASTE sequence)*



Slika 2. *4-slojna laminacija telencefaličke stijenke u prvoj polovici drugog trimestra*
Figure 2. *4-layer lamination of telencephalic structure in the first half of second trimester*

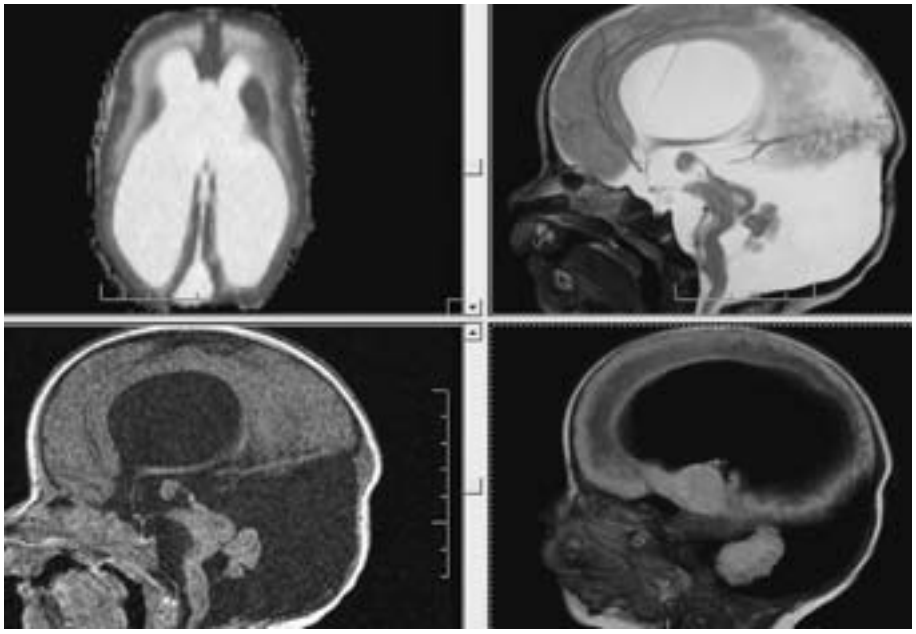
koje onemogućavaju dobar prikaz struktura stražnje lubanjske jame. Nadalje, fine je promjene moždanog parenhima gotovo nemoguće UZ analizirati. Snimanja u više ravnina UZ-om kadkad nisu moguća ili zbog položaja fetusa ili veće gestacijske dobi čeda. Na slici 1. vidi se T2 mjerena slika fetusa u mediosagitalnoj ravnini u 14. tjednu gestacije (HASTE sekvenca) koja nam pokazuje niz važnih anatomskih detalja središnjega živčanog sustava, kao i drugih organa. Potpuno glatka površina mozga s tipičnom višeslojnom laminacijom telencefaličke stijenke normalna je slika mozga sve do 27–29. tjedna gestacije. Treba imati na umu da normalna giracija mozga počinje oko 27. tjedna gestacije i traje sve do nakon rođenja. Također je važno misliti na to da mijelinizacija fetalnog mozga započinje u drugom trimestru i da je ograničena na vrlo malo područje mozgovnog debla te dorzalnog dijela talamusa i stražnjeg kraka capsule interne. Tako je gotovo kompletno nemijelinizirana bijela tvar normalan nalaz većeg dijela fetalnog mozga tijekom većeg dijela gestacije.

Na parasagitalnim presjecima može se analizirati laminacija telencefaličke stijenke koja je karakteristična za pojedinu razvojnu fazu fetalnog mozga. Na slici 2. tako vidimo tipičnu 4-slojnu laminaciju telencefaličke stijenke u prvoj polovici drugog trimestra.[17]

Sasvim novo područje u ocjeni fetalnog neurorazvoja je prikaz i ocjena kortikalne maturacije fetalnog mozga gdje se gleda nastanak cerebralnih girusa i sulkusa.[18] U fetusa s poremetnjama u razvoju mozga postoji značajno kašnjenje u kortikalnom razvoju. Migracijski poremećaji kao u sindromu Walker-Warburg konačno su dostupni antenatalnoj dijagnostici (slika 3), a MR je sve pouzdanija u ocjeni kortikalne maturacije posebno u starijih trudnoća.[18]

Za procjenu patologije fetalnoga središnjeg živčanog sustava kao npr. ventrikulomegalija ili arahnoidne ciste, MR povisuje točnost u otprilike 50% slučajeva.[19,20] MR-om je moguće prikazati prisutnost corpusa callosuma u fetusa s UZ postavljenom sumnjom agenezije, kao i njegovu odsutnost kod dijagnoze ventrikulomegalije.[21,22] Zbog nerijetko ograničenih oštećenja križanja interhemisferalnih putova unutar corpusa callosuma, talamokortikalnih projekcijskih putova i uopće periventrikularnih područja, tek će dijagnostika MR-om omogućiti intrauterinu, a ne samo postnatalnu dijagnostiku nevelikih i multifokalnih oštećenja tkiva mozga koja su posljedica hipoksije ili infekcije. Već je naime pokazano kako je MR prva slikovna metoda kojom je bilo moguće točno dijagnosticirati krvarenje u mozak nerođenog djeteta.[23]

MR-om se mogu prikazati i anomalije leđne moždine,[21] osobito kaudalne malformacije koje je teško prikazati UZ-om, a bolji je i prikaz stražnje lubanjske jame kod sumnje na Chiarijevu malformaciju. Međutim, dijagnoza postavljena MR-om nije utjecala na daljnje liječenje bolesnika s malformacijom neuralne cijevi.[21]



Slika 3. *Antenatalna dijagnostika poremetnji migracije*
Figure 3. *Antenatal diagnostic of migrational disorders*

Postupnim ulaskom MR-a u kliničku uporabu veće studije definirale su njegove prednosti i točan utjecaj na ishod i planiranje trudnoća sa sumnjom na malformacije središnjega živčanog sustava. Studija Levina i sur.[16] imala je cilj odrediti prednost dijagnoze postavljene MR-om u usporedbi s UZ pregledom kod fetusa sa sumnjom na strukturalne anomalije središnjega živčanog sustava i subependimalno krvarenje, tuberoznu sklerozu, ventrikulomegaliju, anomalije i odsutnost korpusa kalozuma, holoprozencefaliju i dr. Studija je uključivala 242 UZ i 242 prikaza dobivena MR-om u 214 fetusa od čega je 145 fetusa imalo patološki nalaz. MR je precizirala dijagnozu postavljenu UZ-om u 31,7% slučajeva. Među fetusima s patološkim UZ nalazom MR je presudno utjecala na odluku o dovršenju trudnoće u 13 fetusa (srednja gestacijska dob 20,1), omogućila donošenje odluke o nastavku trudnoće u 4 fetusa (srednja gestacijska dob 19,2 tjedna), utjecala je na odluku o načinu ili mjestu poroda u njih 5 (srednja gestacijska dob 30,5 tjedana) ili na perinatalnu njegu u također njih 5 (srednja gestacijska dob 30,2). Ovo je ujedno i najveća studija koja je rabila slikovnu metodu half-Fourier single shot rare.

Njihove rezultate potvrdili su Simon i suradnici.[24] U studiji u kojoj su bila uključena 73 fetusa, u njih je 46% sumnja na malformaciju središnjega živčanog sustava postavljena UZ-om sigurno potvrđena MR-om, pa je donesena ispravna odluka o načinu daljeg vođenja trudnoće. Simon stoga ističe kako MR omogućava dijagnozu koja je sigurno preciznija od one dobivene UZ pretragom i time veću sigurnost u točnom savjetovanju pacijenta.

Sve je više radova koji opisuju važnost MR-a zbog boljih kontrastnih svojstava i u dijagnostici anomalija drugih organskih sustava fetusa kao što su vrat ili pluća fetusa.[10,11,15,16,20] Nažalost, za razliku od središnjega živčanog sustava, u dijagnostici poremetnji ovih organa još nema većih studija.[20,24,25]

Prsište

Za patološke tvorbe pluća kao što su kongenitalna adenocistična malformacija, plućna hipoplazija i kongenitalna dijafragmalna hernija[26] MR omogućava točnu dijagnozu i mjerenje ostatka zdravog tkiva, iako je još neprecizan u određivanju morfoloških karakteristika tkiva. U slučaju dijafragmalne hernije UZ-om je teško odrediti smještaj jetre, veličinu lezije, kao i pobliže pregledati plućno tkivo. MR je nadopuna UZ-u u točnom određivanju organa koji prolabiraju u prsište i određivanju volumena zdravoga plućnog tkiva, čime je omogućena rana prognoza neonatalnog ishoda, kao i priprema za kirurški zahvat nakon rođenja.[26]

Gastrointestinalni i urinarni sustav

Velik broj anomalija fetalnoga mokraćnog sustava može se otkriti UZ-om. Te malformacije mogu biti lakše, teže, a potencijalno i smrtnosne. Međutim, manjak plodne vode, u tih anomalija nerijetka popratna pojava, ili pretilost majke, ograničavaju pouzdanost pretrage UZ-om, i nerijetko zahtijevaju uporabu neke druge slikovne tehnike. Istraživači se slažu da je MR-om u trudnoćama s oligohidramnijem prikaz kontrasta između različitih tkiva značajno bolji od onoga koji se može postići UZ-om. Naime, za razliku od UZ-a, metode MR ne zahtijevaju plodnu vodu koja bi stvarala kontrast. Za mokraćni sustav, kao i druge slike fetusa MR-om rabi se brzi slikovni slijed (half-Fourier acquisition single shot turbo spin echo, balanced fast field echo) čime se smanjila duljina ekspozicije na oko 30 min. Smetnje zbog fetalnih pokreta su rjeđe budući da je snimanje brže. Koristeći se T2 mjerenom slikom, postigli smo bolji prikaz nakapnice, mjehura, proširenoga mokraćnog sustava ili cističnih bubrežnih promjena. Kombinacija T1 i T2 mjerene slike služi boljem prikazu bubrežnog parenhima.[27,28] Cassart i suradnici[29] procijenili su nalaz dobiven MR-om kod nedovoljno jasnih prikaza fetalnoga mokraćnog sustava UZ-om. Pratili su 16 fetusa u trećem trimestru u kojih je UZ-om viđena obostrana anomalija mokraćnog sustava: hiperehogeni bubrezi, bilateralna pijelokalicealna dilatacija, renalna cistična oštećenja, agenezija bubrega. U četiri fetusa MR je, zahvaljujući preciznijoj dijagnozi, olakšala donošenje odluke o daljnjem nastavku trudnoće. U jednog fetusa MR je riješila dijagnostičke nedoumice: isključena je dijagnoza mikrokolona pa je i ta trudnoća nastavljena. U tri druga fetusa s bilateralnom renalnom agenezijom, autosomno-recesivnim policističnim bubrezima ili Jeuneov sindromom, MR je značajno olakšala donošenje odluke o dovršenju trudnoće.[29]

Određivanje podrijetla cistične mase fetalnog abdomena izrazito je teško, osobito u 3. trimestru. MR pomaže u otkrivanju podrijetla tumora razlikujući mokraćni i spolni od probavnog sustava. Prikaz debelog crijeva i mokraćnog mjehura razlikuje se u T1 i T2 mjerenoj slici. Razlika signala između mekonija u crijevima i urina u mokraćnome mjehuru mjerena je u 80 fetusa.[30] Urin je svijetao u T2 mjerenoj slici, a taman u T1, mekonij obrnuto. U 17 od 29 slučajeva sa sumnjom na anomalije mokraćnog ili probavnog sustava T1 mjerena slika omogućila je diferencijalnu dijagnozu.

Analiza ploda moguća je i nakon njegove smrti, što može biti vrlo vrijedno ako obitelj odbija obdukciju. Iako pruža podatke o strukturalnim anomalijama, neke malformacije i neorganski uzroci smrti kao npr. infekcija ipak mogu biti propušteni.

Majka

Ako je za vrijeme trudnoće potrebno ocijeniti prisutnost ili odsutnost pretpostavljenih patoloških promjena kod majke, MR ima prednost u odnosu na brojne druge radiološke metode koje majku i dijete izlažu zračenju.[31] Naprimjer, urografija magnetskom rezonancijom u slučajevima urolitijaze ili drugih opstrukcija kvalitetno zamjenjuje intravensku urografiju. MR je korisna u ocjeni stupnja bolesti kod malignih adneksalnih tumora. Studije su pokazale da je procjena novotvorina adneksa u trudnica podvrgnutih MR-u, u odnosu na UZ, pouzdanija za 40–50%.[32,33] Vrijednost MR-a ocjenjivana je u trudnica sa sumnjom na tumor zdjelice.[32] Tehnika oslikavanja MR-om pomogla je u boljem opisu tumora u 8 od 17 trudnica, uključujući 2 od ukupno 4 cistična tetratoma jajnika, tri fibroidna tumora maternice, jednog solidnog tumora jajnika, jednog endometrioma i u prepoznavanju proširenog mokraćnog mjehura koji je bio zamijenjen za tumor jajnika. S pomoću MR-a sijelo zdjeličnog tumora (13 jajnika, 3 maternice, jedan proširen mokraćni mjehur) određeno je sa 100%-tnom točnošću. Istodobno to je s pomoću ultrazvučnih metoda uspjelo samo u 71% bolesnica. U čak tri pacijentice dijagnoza MR-om omogućila je odustajanje od kirurškog zahvata koji bi inače bio učinjen da je za dijagnostiku upotrijebljen samo UZ.

Budućnost razvoja magnetske rezonancije

S obzirom na dijagnostičku točnost, uporaba MR-a bi u budućnosti trebala biti češća, a uz daljnje usavršavanje metode (smanjenje artefakata i skraćivanje vremena snimanja) i još pouzdanija. Međutim, u svijetu se već rabe komplemen-

tarne metode kao što je MR spektroskopija (MRS) i valja pretpostaviti da će obje metode bitno unaprijediti posebice analizu strukture i djelotvornosti središnjega živčanog sustava fetusa. Zahvaljujući različitim rezonantnim frekvencijama atoma vodika unutar brojnih molekularnih sustava u biološkome materijalu, upotrebom MRS-a mogu se identificirati željene molekule unutar strukture koja se snima. Danas se najčešće rabi prikaz količine različitih metaboličkih molekula koje na preglednome spektroskopskom prikazu tkiva u različitim bojama, ovisno o prisutnosti traženih molekula, daju uvid u različite metaboličke procese tkiva, npr. mozga ili tumora. U budućnosti će biti moguće spektroskopskim prikazom moždanog tkiva fetusa ustanoviti prisutnost metaboličkih poremećaja, kao posljedica npr. hipoksije ili infekcije, čija je dijagnoza do sada bila moguća samo postnatalno i postmortalno s pomoću složenih biokemijskih enzimskih testova.

MR se, nadalje, već rabi i za mjerenje volumena fetalnih organa s potencijalnom mogućnošću rekonstrukcije vrlo precizne trodimenzionalne slike. Baker i sur.[34] prvi su fetalnom MR volumetrijom procjenjivali tjelesnu težinu fetusa. Medijan za razliku između stvarne i procijenjene težine za magnet bio je 3%, a 6,5% za UZ, P<0,01 (R 0,97).

Troškovi-korist

Sve veća uporaba MR-a u kliničkom radu s već dokazanim indikacijama sigurno će opravdati visoku cijenu pretrage. Do tada odluku o upućivanju trudnice na MR pretragu trebat će potkrijepiti omjerom troška i koristi. Naprimjer, jednotjedni boravak u bolnici trudnice s nejasnim ultrazvučnim nalazom anomalije središnjega živčanog ili mokraćnog sustava HZZO plaća zdravstvenoj ustanovi oko 2 450 kn. Precizna dijagnoza može se postaviti MR-om bez hospitalizacije za oko 1800 kn.

LITERATURA

1. *Chung H, Chen C, Zimmerman R i sur.* T2-weighted fast MR imaging with true FISP versus HASTE. Am J Radiol 2000;175:1375–80.
2. *De Wilde JP, Rivers AW, Price DL.* A review of the current use of magnetic resonance imaging in pregnancy and safety implications for the fetus. Progr Biophys Mol Biol 2005;87:335–53.
3. *Shellock FJ, Kanal E.* Policies, guidelines, and recommendations for MR imaging safety and patient management. J Magn Reson Imaging 1991;1:97.
4. *Baker PN, Johnson IR, Harvey PR i sur*. A three-year follow-up of children images in utero with echo-planar magnetic resonance. Am J Obstet Gynecol 1994;170:32–3.
5. *Glover P, Hykin J, Gowland i sur*. An assessment of the intrauterine sound intensity level during obstetric echo-planar magnetic resonance imaging. Br J Radiol 2000;73:190–4.
6. *Vadeyar SH, Moore RJ, Strachan BK i sur*. Effect of fetal magnetic resonance imaging on fetal heart rate pattern. Am J Obstet Gynecol 2000;182:666–9.
7. *Potamo J, Portanen K, Vanninen R, Vanno P.* MRI does not change fetal cardiotocographic parameters. Prenat Diagn 1998;18:1149–54.
8. *Michel SC, Rake A, Keller TM, Huch R.* Fetal tocographic monitoring during 1,5 TMR imaging. Am J Radiol 2003;180:1159–64.
9. *Schaefer DJ, Bourland JD, Nyenhuis JA.* Review of patient safety in time-varying gradient fields. J Magn Reson Imaging 2000;12:20–9.
10. *Nagayama M, Watanabe Y, Okumura A i sur.* Fast MR imaging in obstetrics. Radiographics 2002;22:563.
11. *Hubbard AM, Simon EM.* Fetal imaging. Magn Reson Imag. Clin N Am 2002;10:389.
12. *Powell MC, Buckley J, Price H, Worthington BS.* Magnetic resonance imaging and placenta previa. Am J Obstet Gynecol 1986;154:565.
13. *Finberg H, Wiliams J.* Placenta accreta: prospective sonographic diagnosis in patients with placenta previa and prior cesarean section. J Ultrasound Med 1992;11:333–53.
14. *van Loon AJ, Mantingh A, Serlier EK i sur.* Pelvimetry by magnetic resonance imaging in breech presentation. Am J Obstet Gynecol 1990: 163:1256–60.
15. *Wagner BE, Lienman A, Strauss A, Reiser MF.* Fetal magnetic resonance imaging indications, technique, anatomical considerations and a review of fetal abnormalities. Eur Radiol 2002;12:1931–40.
16. *Levine D, Patrick D, Richard R, Geoffrey W.* Fast MR imaging of fetal central nervous system abnormalities. Radiology 2003;229:51–61.
17. *Kostović I, Judaš M, Radoš M, Hrabač P.* Laminar organization of the human cerebrum revealed by histochemical markers and magnetic resonance imaging. Cereb Cortex 2002;12:536–44.
18. *Levine D, Barnes PD.* Cortical maturation in normal and abnormal fetuses as assessed with prenatal MR imaging. Obstet Gynecol 1999; 94:1011–9.
19. *Levine D, Barnes, PD, Edelman RR.* Obstetric MRI. Radiology 1999; 211:609.
20. *Casele H, Meyer J.* The selective use of magnetic resonance imaging in prenatal diagnosis. Ultrasound Obstet Gynecol 2004;23:105.
21. *Levine D, Barnes PD, Madsen J i sur.* Fetal CNS anomalies depicted with ultrafast MR imaging. Am J Radiol 1999;172:813–8.
22. *Levine D, Barnes PD, Madsen JR i sur.* Fetal central nervous system anomalies: MR imaging augments sonographic diagnosis. Radiology 1997;178:218–22.
23. *Trop I, Levine D.* Hemorrage during pregnancy: sonography and MR imaging. Am J Radiol 2001;176:607.
24. *Simon EM, Goldstein RB, Coakley FV i sur.* Fast imaging of fetal CNS anomalies in utero. Am J Neuroradiol 2000;21:1688–98.
25. *Hiroshi S, Kyoko K, Yuji Y, Akihiro T.* MR imaging of non-CNS fetal abnormalities: a pictorial essay. Radiographics 2000;20:1127–243.
26. *Twickler DM, Caire J, Melntire DD i sur.* Feasibility of magnetic resonance lung volumes in fetuses at risk for pulmonary hypoplasia. Am J Obstet Gynecol 2001;185:S246.
27. *Takeuchi K, Moriyama T, Funakoshi T, Maruo T.* Prenatal diagnosis of fetal urogenital abnormalities with oligohydramnios by magnetic resonance imaging using turbo spin echo technique. J Perinat Med 1998; 26:59–61
28. *Poutamo J, Vanninen R, Partanen K, Kirkinen P.* Diagnosing fetal urinary tract abnormalities: benefits of MRI compared to ultrasonography. Acta Obstet Gynecol Scand 2000;79:65–71
29. *Cassart M, Massez A, Metens T i sur.* Complementary role of MRI after sonography in assessing bilateral urinary tract anomalies in the fetus. Am J Radiol 2004;182:689–95.
30. *Engels JE, Ramus RM, Zaretsky M i sur.* Ultrafast T1-weighted SPGR and T2 weighted SSFSE MR sequences: findings in fetal genitourinary and gastrointestinal abnormalities. Am J Radiol 2003;S180(GU007).
31. *Aubel S, Wozney P, Edwards RP.* MRI of female uterine and juxta-uterine masses: clinical application in 25 patients. Magn Reson Imag 1991;9:485.
32. *Kier R, McCarthy SM, Scoutt LM i sur.* Pelvic masses in pregnancy; MRI. Radiology 1990;176:709.
33. *Weinreb JC, Brown CE, Lowe TW i sur.* Pelvic masses in pregnant patients: MR and US imaging. Radiology 1986;159:717.
34. *Baker PN, Johnson IR, Gowland PA i sur.* Fetal weight estimation by echo-planar magnetic resonance imaging. Lancet 1994;343:644–5.

LAPAROSKOPSKO LIJEČENJE AKUTNOG KOLECISTITISA

LAPAROSCOPIC TREATMENT OF ACUTE CHOLECYSTITIS

ŽELJKO BUŠIĆ, DRAŽEN SERVIS, IGOR STIPANČIĆ, VLATKA BUŠIĆ, MISLAV ČAVKA*

Deskriptori: Kolecistitis, akutni – kirurgija; Laparoskopska kolecistektomija

Sažetak. Akutni kolecistitis se nakon uvođenja laparoskopske kolecistektomije smatrao kontraindikacijom za njezino izvođenje. Ipak, posljednjih je godina dokazano da se i slučajevi akutnog kolecistitisa mogu liječiti laparoskopski, iako je riječ o tehnički zahtjevnijem zahvatu, opterećenom relativno velikim postotkom konverzija u klasičnu kolecistektomiju. U ovom radu prikazujemo svoju seriju od 26 bolesnika, primljenih u hitnoj službi na Odjel za abdominalnu kirurgiju II zbog kliničke slike akutnog kolecistitisa, koji su laparoskopski operirani neposredno nakon prijma. Svi su bolesnici imali kliničku sliku tipičnu za akutni kolecistitis. Dijagnoza je postavljena ultrazvučnim pregledom trbuha, a poslije dokazana patohistološkim nalazom. U svih 26 slučajeva uspjeli smo učiniti laparoskopsku kolecistektomiju, ni u jednom slučaju nismo morali izvršiti konverziju. Prosječno trajanje operacije bilo je 73±21 minutu. U postoperativnom tijeku nije bilo komplikacija. Prosječno trajanje hospitalizacije bilo je 4,8±2,5 dana. Iako je zaista tehnički zahtjevnija i dugotrajnija od laparoskopske kolecistektomije zbog kroničnog kolecistitisa, naša je preporuka da se i slučajevi akutnog kolecistitisa liječe laparoskopski. Za vrijeme operacije glavni otegotni čimbenici bili su edem i hiperemija tkiva, koji su bili osobito izraženi ako su prije operacije simptomi trajali duže od 3 dana. Dakle, optimalno bi bilo laparoskopsku kolecistektomiju učiniti unutar prva 3 dana od početka simptoma, jer kasnije razvoj hiperemije i edema tkiva tehnički otežava operaciju.

Descriptors: Cholecystitis, acute – surgery; Cholecystectomy, laparoscopic

Summary. Acute cholecystitis has been considered a contraindication for laparoscopic cholecystectomy after its affirmation as the golden standard for treatment of chronic cholecystitis. However, over time it has been proven that acute cholecystitis could also be managed laparoscopically, although it was technically demanding procedure, burdened with relatively high conversion rates. In this study we present our series of 26 patients, urgently admitted for acute cholecystitis. They are presented with clinical findings typical for acute cholecystitis. The diagnosis was determined using ultrasound examination, and confirmed postoperatively by pathohistological findings. In all 26 cases we managed to perform laparoscopic cholecystectomy, there were no conversion. Mean operative time was 73±21 minutes. Postoperatively, we haven't recorded any significant complications. Mean hospital stay was 4.8±2.5 days. Even though laparoscopic treatment of acute cholecystitis is technically more demanding and lengthier procedure than laparoscopic treatment of chronic cholecystitis, we consider acute cholecystitis to be a laparoscopically manageable disease. During the operation, tissue edema and hyperemia presented main technical challenge. They presented a significantly greater problem if the symptoms lasted for more than 3 days prior to operation. Therefore we suggest that laparoscopic cholecystectomy should be carried out in the first 72 hours after the onset of symptoms, since any further delay will lead to development of tissue hyperemia and edema, thus making the operation technically more demanding.

Liječ Vjesn 2006;128:84–86

Laparoskopska kolecistektomija već je duže vrijeme zlatni standard za liječenje kroničnoga kalkuloznog kolecistitisa. Međutim, nakon uvođenja laparoskopske kolecistektomije, ona nije smatrana metodom izbora za liječenje akutnog kolecistitisa,[1,2] tako da je u početku akutni kolecistitis bio jedna od apsolutnih kontraindikacija za laparoskopsku kolecistektomiju.[3] Tek kasnije, 1992. godine počeli su se javljati sporadični prikazi laparoskopski liječenih bolesnika s akutnim kolecistitisom,[4–6] koji su s vremenom otvorili raspravu o pogodnosti laparoskopskog liječenja akutnog kolecistitisa, isprva samo kod pogodnih bolesnika.[7–9] Može se reći da je prije oko 5 godina laparoskopska kolecistektomija općenito prihvaćena kao standardna operacija za liječenje akutnog kolecistitisa.[10] Iako se do danas laparoskopska kolecistektomija u slučaju akutnog koecistitisa potpuno etablirala,[11,12] još uvijek postoji problem relativno čestih konverzija koje su potrebne zbog teške izvedivosti operacije,[13] tako da se akutni kolecistitis još uvijek navodi kao rizični faktor za nužnost konverzije kod laparoskopske kolecistektomije.[14] Prednosti laparoskopskog liječenja akutnog kolecistitisa bez odgađanja su neupitne.[12,13]

Bolesnici i metode

U studiju je uključeno 26 bolesnika koji su od siječnja 2003. godine do kraja ožujka 2004. godine zbog akutnog kolecistitisa bili primljeni u hitnoj kirurškoj službi na Odjel za abdominalnu kirurgiju II. Kliničke bolnice Dubrava, Zagreb. U istom periodu 23 bolesnika, primljena na isti odjel, bila su operirana otvorenom metodom. Kod laparoskopski operiranih bolesnika, radilo se o 13 muškaraca i 13 žena, srednje dobi od 53±16 godina (od 24 do 80 godina). Anamnestički su se svi žalili na bol pod desnim rebrenim lukom koja je trajala duže od 4 sata i na povišenu tjelesnu temperaturu. Bolesnici su počeli osjećati navedene tegobe u prosjeku 70±53 sata prije dolaska u našu bolnicu. Najkraće trajanje tegoba bilo je 10 sati, a najduže 15 dana. Pregledom je ustanovljena palpatorna bolnost ispod desnoga rebrenog luka. Bolesnici su u pravilu imali leukocitozu (ukupno 22 bolesnika) s prosječnim brojem leukocita od $12,5\pm3,7\times10^9$/L. Od 26 bolesnika, njih 11 je imalo povišeni ukupni bilirubin, u prosjeku 39±24 mmol/L. U svim slučajevima dijagnoza je postavljena ultrazvučnim pregledom trbuha, s ustanovljenim raslojavanjem stijenke i slobodnom tekućinom oko žučnog

* **Odjel za abdominalnu kirurgiju II, KB Dubrava, Zagreb** (doc. dr. sc. Željko Bušić, dr. med.; doc. dr. sc. Igor Stipančić, dr. med.; mr. sc. Dražen Servis, dr. med.; Vlatka Bušić, cand. med.; Mislav Čavka, cand. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Ž. Bušić, KB Dubrava, Av. Gojka Šuška 6, 10 000 Zagreb

Primljeno 6. rujna 2004., prihvaćeno 25. listopada 2005.

mjehura te je time, uz tipičnu kliničku sliku i laboratorijske nalaze, postavljena indikacija za operaciju. Kod svih bolesnika je prije operacije učinjena standardna preoperativna obrada, koja uključuje krvnu sliku, biokemijske pretrage (GUK, urea, kreatinin, elektroliti, bilirubin, amilaza), pretrage urina, rendgenski nalaz srca i pluća, EKG i određivanje krvne grupe. Ako je kod bolesnika bila ustanovljena povišena vrijednost bilirubina, UZ pregled trbuha obavljao se s osobitom pažnjom u svezi s eventualnim proširenjem ekstrahepatičnih žučnih vodova i konkremenata u koledohusu. Kad je ustanovljeno proširenje žučnih vodova sa suspektnom koledoholitijazom, učinjena je endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija s papilotomijom i ekstrakcijom konkrementa u slučaju koledoholitijaze.

Bolesnike smo operirali neposredno nakon završetka preoperacijske obrade. Prije operacije započeta je antibiotska profilaksa gentamicinom (Gentamicin, Belupo, Koprivnica, Hrvatska) i metronidazolom (Efloran, Krka, Novo Mesto, Slovenija). Antibiotike smo davali 24 sata, to jest 2×120 mg gentamicina i 3×500 mg metronidazola. Tromboprofilaksu smo provodili reviparinom (Clivarin 1750, Abbot Laboratories, Abbott Park, Illinois, SAD) u dozama ovisnim o tjelesnoj težini bolesnika.

Položaj bolesnika i operatera odgovarao je američkoj metodi laparoskopske kolecistektomije. Rabili smo Ethiconove instrumente (Ethicon Endo-Surgery, Sommerville, New York, SAD). Operaciju smo počeli uvođenjem Veressove igle u abdomen kroz inciziju kože dugu 1 cm neposredno iznad pupka, uz pomoć koje smo postigli pneumoperitoenum uz tlak od 13 mm žive. Na mjesto Veressove igle uveli smo 10-milimetarski troakar za laparoskop te zatim nakon orijentacije u trbušnoj šupljini još jedan radni 10-milimetarski, lijevo od medijane linije u gornjem dijelu trbuha te dva 5-milimetarska troakara ispod desnoga rebrenog luka, jedan okvirno u medioklavikularnoj liniji, a drugi u prednjoj aksilarnoj, odnosno ovisno o anatomskim odnosima uočenim pri orijentaciji u trbušnoj šupljini. U slučaju jake distenzije žučnog mjehura zbog opstrukcije konkrementima, prvo smo pod kontrolom laparoskopa učinili perkutanu punkciju žučnog mjehura i evakuaciju žuči, s tim da sadržaj nismo slali na bakteriološku pretragu. U svim slučajevima prvo smo preparirali cistični vod i arteriju, zbrinuli ih titanskim kvačicama i presjekli. Intraoperativnu kolangiografiju nismo radili. Prilikom prikazivanja cističnog voda nismo prikazivali njegov utok u glavni žučni vod, nego njegov prijelaz u žučni mjehur. Na taj se način smanjuje opasnost od ozljede glavnoga žučnog voda, a smatramo da duljina bataljka cističnog voda nije bitna. Zatim smo elektrokoagulacijom odstranili žučni mjehur iz njegove lože i izvadili ga iz trbušne šupljine kroz inciziju za pupčani troakar. Ako je žučni mjehur već bio gangrenozno promijenjen, prvo smo ga stavili u poliuretansku vrećicu (Endo Catch, Autosutture, Norwalk, Connecticut, SAD) i zatim izvadili kroz inciziju za pupčani troakar. Na kraju smo fiziološkom otopinom isprali trbušnu šupljinu, provjerili da u trbušnoj šupljini nema krvarenja i postavili dren Ch 16 kroz 5-milimetarski troakar smješten supkostalno u medioklavikularnoj liniji. Žučni mjehur poslali smo na patohistološku analizu.

Nakon operacije bolesnici su boravili na Odjelu za abdominalnu kirurgiju II. Nakon 24 sata odstranili smo dren. Poslije otpuštanja iz bolnice, bolesnike smo povremeno pratili u svojoj ambulanti. Svi bolesnici su dobra općeg stanja, bez kasnih komplikacija.

Rezultati

U svih 26 slučajeva uspjeli smo učiniti laparoskopsku kolecistektomiju, nije bilo ni jedne konverzije u klasičnu kolecistektomiju. Prosječno trajanje operacije bilo je 73±21 minutu (od 45 do 120 minuta).

Nakon operacije, prosječno vrijeme hospitalizacije bilo je 4,8±2,5 dana (od 2 do 30 dana), s tim da je samo u dva slučaja hospitalizacija trajala dulje od tjedan dana, u jednom slučaju 30 dana, a u drugome 15 dana. U oba slučaja je bolesnicima zbog sumnje na koledoholitijazu, prije laparoskopske kolecistektomije učinjena endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija (ERCP) te ekstrakcija kamenca uz papilotomiju. Bolesnik koji je u bolnici proveo 15 dana liječio se osim toga i zbog preoperativno ustanovljenog pankreatitisa. Navedene popratne bolesti dovele su do njihova dužeg ostanka u bolnici. U postoperativnom tijeku, bolesnici uključeni u ovu studiju nisu imali komplikacija. Patohistološki nalazi su upućivali na akutni kolecistitis u 18 slučajeva, uz akutni gangrenozni kolecistitis u dva slučaja ili egzacerbaciju kroničnog kolecistitisa u 8 slučajeva.

Ukupno je u ovoj studiji 11 bolesnika imalo povišenu vrijednost bilirubina prilikom preoperativne obrade. Prosječna vrijednost bilirubina u tih bolesnika bila je 41±24 μmol/L. Od njih, u 5 bolesnika prilikom ultrazvučnog pregleda trbuha ustanovljeno je proširenje ekstrahepatičnih žučnih vodova sa suspektnom koledoholitijazom te im je učinjena ERCP. U 4 bolesnika ustanovljeni su kamenci u glavnome žučnom vodu, koji su nakon papilotomije odstranjeni. Nakon operacije, ni u jednog bolesnika nije ustanovljena koledoholitijaza.

Rasprava

Iako je u posljednje vrijeme laparoskopska kolecistektomija prihvaćena kao suverena metoda zbrinjavanja akutnog kolecistitisa, njezina je cijena još uvijek relativno visok postotak konverzija. Beldi i sur. u svrhu njegova smanjivanja preporučuju laparoskopsku suptotalnu kolecistektomiju,[15] a u drugom radu se u teških bolesnika s akutnim kolecistitisom preporučuje učiniti perkutanu kolecistektomiju, koja je također praćena velikom učestalošću komplikacija, pa tek nakon poboljšanja stanja bolesnika laparoskopsku kolecistektomiju.[16] Stopa konverzija varira, od 31%, što su objavili Johansson i sur.,[13] dok su Catani i sur. imali samo 2% konverzija.[12] Budući da su oba rada objavljena u istoj godini, nije jasno zbog čega postoji tako velika razlika u postotku konverzija. U svakom slučaju, svi se autori slažu da se radi o tehnički zahtjevijem postupku koji se ne smije pokušati izvesti bez velikog iskustva s laparoskopskom kirurgijom.

Serija bolesnika koju ovdje prikazujemo nije velika, kao u nekim drugim studijama,[17] ali zato se možemo pohvaliti da ni u jednom slučaju nismo morali učiniti konverziju na klasičnu kolecistektomiju. Trajanje simptoma prije prijma varira od 10 sati do 12 dana, tako da smo imali prilike zbrinuti bolesnike u najnepovoljnijem periodu za operaciju (duže od 3 dana nakon početka simptoma, ukupno 6 bolesnika).

Kod bolesnika s povišenom vrijednosti bilirubina u serumu, ako je ultrazvučno dokazano proširenje ekstrahepatalnih žučnih vodova i suspektna koledoholitijaza, indicirali smo ERCP, prilikom koje se eventualno ustanovljeni kamenac u glavnom žučnom vodu odmah odstranjivao. Smatramo da je to suveren protokol za otkrivanje koledoholitijaze u bolesnika s akutnim kolecistitisom, što potvrđuje i činjenica da smo sve bolesnike s koledoholitijazom obradili

i liječili prije laparoskopske kolecistektomije. Stoga smatramo da intraoperativna biligrafija nije potrebna.

Bez obzira na prosječno trajanje simptoma do operacije, glavne tehničke teškoće prilikom operacije bile su promijenjeni anatomski odnosi zbog edema tkiva oko žučnog mjehura što je otežavalo prepariranje, i pojačano krvarenje prilikom preparacije zbog hiperemije. Ni u jednom slučaju, međutim, te teškoće nisu uzrokovale konverziju u otvorenu kolecistektomiju. Napominjemo da je prikazivanje cističnog voda i arterije znatno lakše ako se operacija izvede unutar 48 ili najviše 72 sata od početka simptoma, dok je operacija započeta nakon dužeg trajanja simptoma tehnički znatno zahtjevnija.

Ako se izuzmu dva bolesnika koja su zbog drugih razloga ostala duže u bolnici, prosječno trajanje hospitalizacija bilo je samo 3,4±1,1 dan. Radi se dakle o metodi liječenja akutnog kolecistitisa koja, po našem mišljenju, ne mora biti opterećena velikim brojem konverzija, a bolesnici u bolnici ostaju kratko i brzo se oporavljaju. Stoga, u slučaju dovoljnog iskustva kirurga u laparoskopskim zahvatima, svakako bismo preporučili da se bolesnici s akutnim kolecistitisom liječe laparoskopski, i to neposredno nakon prijma.

LITERATURA

1. *Orlando R, Russell JC, Lynch J, Mattie A*. Laparoscopic cholecystectomy. A statewide experience. The Connecticut Laparoscopic Cholecystectomy Registry. Arch Surg 1993;128:494–8.
2. *Schrenk P, Woisetschlager R, Wayand WU.* Laparoscopic cholecystectomy. Cause of conversion in 1 300 patients and analysis of risk factors. Surg Endosc 1995;9:25–8.
3. *Zucker KA, Bailey RW, Flowers J.* Laparoscopic management of acute and chronic cholecystitis. Surg Clin North Am 1992;72:1045–67.
4. *Wilson RG, Macintyre IM, Nixton SJ, Saunders JH, Varma JS, King PM.* Laparoscopic cholecystectomy as a safe and effective treatment for severe acute cholecystitis. Br Med J 1992;305:394–6.
5. *Miller RE, Kimmelstiel FM.* Laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. Surg Endosc 1993;7:296–9.
6. *Zucker KA, Flowers JL, Bailey RW, Graham SM, Buell J, Imbembo AL.* Laparoscopic management of acute cholecystitis. Am J Surg 1993;165: 508–14.
7. *Singer JA, McKeen RV.* Laparoscopic cholecystectomy for acute or gangrenous cholecystitis. Am Surg 1994;60:326–8.
8. *Lujan JA, Parrilla, P, Robles R i sur.* Laparoscopic cholecystectomy in the treatment of acute cholecystitis. J Am Coll Surg 1995;181:75–7.
9. *Schietroma M, Carlei F, Ciuca B i sur.* Video laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis: when, how and why? Minerva Chir 1997;52:515–22.
10. *Svanvik J.* Laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. Eur J Surg 2000;S585:16–7.
11. *Bhattacharya D, Senapati PS, Hurle R, Ammori BJ.* Urgent versus interval laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: a comparative study. J Hepatobil Pancreat Surg 2002;9:538–42.
12. *Catani M, De Milito R, Spaziani E i sur.* Early laparoscopic cholecystectomy in the treatment of acute cholecystitis. Minerva Chir 2003;58:533–9.
13. *Johansson M, Thune A, Blomqvist A, Nekvin L, Lundell L.* Management of acute cholecystitis in the laparoscopic era: results of a prospective, randomized clinical trial. J Gastrointest Surg 2003;7:642–5.
14. *Kanaan SA, Murayama KM, Merriam LT i sur.* Risk factors for conversion of laparoscopic to open cholecystectomy. J Surg Res 2002;106: 20–4.
15. *Beldi G, Glattli A.* Laparoscopic subtotal cholecystectomy for severe cholecystitis. Surg Endosc 2003;17:1437–9.
16. *Byrne MF, Suhocki P, Mitchell RM i sur.* Percutaneous cholecystectomy in patients with acute cholecystitis: experience of 45 patients at a US referral center. J Am Coll Surg 2003;197:206–11.
17. *Asoglu O, Ozmen V, Karanlik H i sur.* Does the complication rate increase in laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis? J Laparoendosc Adv Surg Rech A 2004;14: 81–6.

* * *

Vijesti
News

HRVATSKO DRUŠTVO ZA INFEKTIVNE BOLESTI HLZ-a
AKADEMIJA MEDICINSKIH ZNANOSTI HRVATSKE

organizira

70. ZNANSTVENO-STRUČNI SIMPOZIJ
s međunarodnim sudjelovanjem
VIRUSNI HEPATITISI
(INFEKT U IMUNOKOMPROMITIRANIH)

Dubrovnik, 26. i 27. svibnja 2006.

Mjesto održavanja: Samostan »Sv. Klare« (kraj Onofrijeve fontane)

Način izlaganja: pozvana predavanja, usmena izlaganja, posteri

Registracija: 26. i 27. svibnja od 9,00–12,00

Kotizacija: članovi HDI *400 kn*; ostali sudionici plaćaju *500 kn*; osobe u pratnji *150 kn*. Kotizacija se može uplatiti na žiro račun Hrvatskog liječničkog zbora broj: 2360000-1101214818 poziv na broj: *268-11* ili prilikom registracije. Ako se kotizacija uplaćuje na žiro račun ***obvezno*** ponijeti potvrdu o uplati. HLK će bodovati Simpozij prema Pravilniku o stručnom usavršavanju.

Osoba za kontakt: Nevenka Jakopović, 01/46 03 240; e-mail: njakopovic@bfm.hr.

Pregledi
Reviews

PATOFIZIOLOGIJA ISHEMIJSKO-REPERFUZIJSKE OZLJEDE

PATHOPHYSIOLOGY OF ISCHAEMIA-REPERFUSION INJURY

MAJA SIROTKOVIĆ-SKERLEV, STJEPKO PLEŠTINA, IVAN BILIĆ, ZDENKO KOVAČ*

Deskriptori: Reperfuzijska ozljeda – patofiziologija, metabolizam, prevencija;
Reaktivni kisikovi oblici – metabolizam; Antioksidansi – farmakologija; Ishemijsko prekondicioniranje

Sažetak. Reperfuzija ishemičnog tkiva ili organa osigurava dopremu kisika i supstrata nužnih za oporavak tkiva te odstranjuje toksične metaboličke produkte. No, osim korisnih učinaka reperfuzija pokreće i niz potencijalno štetnih procesa koji mogu uzrokovati dodatno pogoršanje tkivnog oštećenja. Tako nastalo oštećenje označavamo terminom ishemijsko-reperfuzijska ozljeda. Posljedice ishemijsko-reperfuzjijske ozljede mogu varirati od minimalnih funkcionalnih i strukturnih oštećenja i reverzibilne disfunkcije organa do višestrukog organskog zatajenja i smrti. Patogeneza ishemijsko-reperfuzijske ozljede je složena i u njoj sudjeluje više čimbenika kao što su suvišak slobodnih radikala kisika i drugih reaktivnih kisikovih oblika, aktivacija neutrofila, aktivacija komplementa, citokini i drugi upalni posrednici te vazokativne tvari NO i endotelin. U ovom članku raspravljena je patofiziologija ishemijsko-reperfuzijske ozljede, mehanizmi stvaranja reaktivnih kisikovih oblika, kao i značenje drugih čimbenika u razvoju ovog tipa tkivnog oštećenja. Prikazani su i postupci kojima se u različitim pretkliničkim i kliničkim studijama pokušalo utjecati na tijek ishemijsko-reperfuzijske ozljede.

Descriptors: Reperfusion injury – physiopathology, metabolism, prevention and control;
Reactive oxygen species – metabolism; Antioxidants – pharmacology; Ishemic preconditioning

Summary. Reperfusion of ischaemic tissue provides oxygen and substrates that are necessary for tissue recovery and concurrently removes toxic metabolites. However, reperfusion may induce various detrimental processes that may cause further tissue damage. Such deterioration of tissue function after reperfusion is defined as ischaemia-reperfusion injury. The consequences of ischemia-reperfusion injury vary from reversible cell dysfunction to local and remote tissue destruction, multiple organ failure and death. The pathogenesis of ischaemia-reperfusion injury is complex and includes excessive production of reactive oxygen species, activation of neutrophils, activation of complement, involvement of cytokines and other inflammatory mediators, vasoactive substances NO and endothelin. This review discusses the pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury, the mechanisms of reactive oxygen species production, and the role of other factors in the pathogenesis of such injury. Several approaches and procedures used in pre-clinical and clinical studies in order to limit ischaemia-reperfusion injury are also presented.

Liječ Vjesn 2006;128:87–95

Pojam ishemijsko-reperfuzijska (I/R) ozljeda označava pogoršanje tkivnog oštećenja tijekom reperfuzije organa ili tkiva koje je prethodno bilo izloženo određenom razdoblju ishemije (prestanku krvnog optjecaja).[1] Uspostavom protoka i oksigenacije u stanicama istodobno s ispravkom energijskih i strukturnih poremećaja pokreću se štetni procesi. Pritom dolazi do dodatnog oštećenja stanica koje su u razdoblju ishemije bile samo reverzibilno oštećene. I/R ozljeda pridonosi morbiditetu i mortalitetu u stanjima kao što su infarkt miokarda, moždani udar, ishemija crijeva, bolesti perifernih krvnih žila, hipovolemijski šok i stanja nakon transplantacije organa. Na tablici 1. navedena su klinička stanja u kojima je I/R ozljeda važan patogenetski čimbenik. Patogeneza ishemijsko-reperfuzijske ozljede je složena i u njoj sudjeluje više čimbenika kao što su suvišak slobodnih radikala kisika, aktivacija neutrofila, aktivacija komplementa, citokini i drugi upalni posrednici te vazoaktivne tvari NO i endotelin. Posljedice I/R ozljede mogu varirati od minimalnih funkcionalnih i strukturnih oštećenja i reverzibilne disfunkcije organa do višestrukog organskog zatajenja (MODS, engl. multiple organ dysfunction syndrome) i smrti.[16]

Prestanak protoka ili nedostatan protok krvi kroz tkivo onemogućuje dopremu odnosno smanjuje opskrbu tkiva kisikom. Nedostatan protok krvi također smanjuje dopremu hranjivih tvari i uzrokuje sporije odstranjenje metaboličkih produkata. Manjak kisika u tkivima (hipoksija) koči tok oksidativne fosforilacije u mitohondrijima (nastaje manjak akceptora elektrona), a time se razvija manjak ATP-a, ključnog izvora energije za sve stanične funkcije. U stanici se razvija manjak energije – hipoenergoza (hipoksijska hipoenergoza).[22] Zbog smanjenja oksidativne fosforilacije smanjuje se omjer koncentracije ATP/ADP, što potiče glukolizu. Glukoliza se sada zbiva u anaerobnim uvjetima pri čemu se ATP proizvodi fosforilacijom na razini supstrata. Međutim, takav način dobivanja energije nije dostatan za dulje funkcioniranje stanice.

Konačni proizvod razgradnje glukoze u anaerobnim uvjetima je mliječna kiselina čije nakupljanje pridonosi staničnoj acidozi. Zbog izostanka oksidacije NADH u mito-

* **Katedra za patofiziologiju Medicinskog fakulteta u Zagrebu** (dr. sc. Maja Sirotković-Skerlev, dr. med.; doc. dr. sc. Stjepko Pleština, dr. med.; mr. sc. Ivan Bilić, dr. med.; prof. dr. sc. Zdenko Kovač, dr. med)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. M. Sirotković-Skerlev, Katedra za patofiziologiju Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb, Rebro, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

Primljeno 1. rujna 2005., prihvaćeno 11. siječnja 2006.

Tablica 1. *Klinička stanja u kojima je I/R ozljeda važan patogenetski čimbenik*
Table 1. *Clinical situations in which I/R injury plays important pathogenetic role*

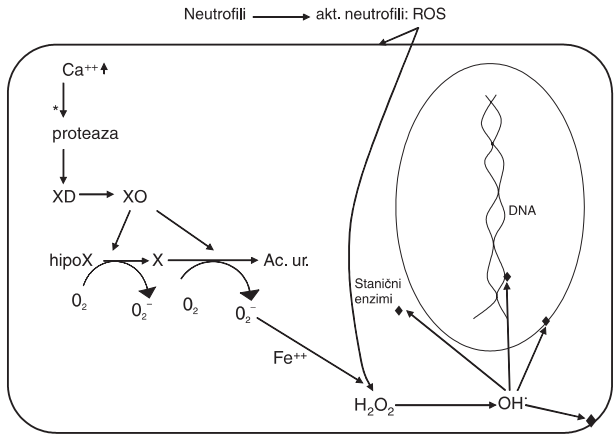
Kliničko stanje	Reference
Hipovolemijski šok / Hypovolaemic shock	2, 3
Moždani udar / Stroke	4, 5
Infarkt miokarda – trombolitička terapija, PTCA* Myocardial infarction – thrombolytic therapy, PTCA*	6, 7
Ishemija crijeva / Intestinal ischaemia	8
Ishemija ekstremiteta – tromboliza, PTA**, kirurška revaskularizacija Lower limb ischaemia – thrombolysis, PTA**, surgical revascularisation	9, 10
Ozljede mozga tijekom trauma glave / Brain injury after head trauma	11
Crush sindrom / Crush syndrome	12
Kardio-pulmonalni »bypass« tijekom kardiokirurških zahvata Cardiac surgery:Cardio-pulmonary pypass	13,14
Postupci tijekom operacije aneurizme aorte i drugih vaskularnih zahvata Aortic aneurysm repair and other procedures in vascular surgery	15,16
Transplantacija organa (srce, pluća, bubreg, jetra) Organ transplantation (heart, lung, kidney, liver)	17,18,19
Djelomična resekcija organa (npr. jetra) Organ resections (for example liver)	17,20
Različiti postupci u plastičnoj kirurgiji npr. uporaba režnjeva tkiva Plastic surgery – for example free flap surgery	21

* PTCA – perkutana transluminalna koronarna angioplastika/percutaneous transluminal coronary angioplasty; ** PTA – perkutana transluminalna angioplastika/percutaneous transluminal angioplasty

hondrijima povisuje se omjer koncentracije NADH/NAD i dodatno potiče prijelaz piruvata u laktat.

Stanični učinci hipoksije

Hipoksija se očituje na svim staničnim dijelovima i funkcijama.[23] Zbog manjka energije (hipoenergoze) stradaju stanični transportni procesi, ponajprije oni koji održavaju razliku u koncentraciji tvari izvan i unutar stanice. Zbog slabljenja pogona Na-K crpke zadržava se Na^+ u stanici. Posljedično se zadržavaju i Ca^{++} i voda, što pridonosi unutarstaničnom edemu. Porast koncentracije Ca^{++} nastaje i zbog usporenja rada Ca^{++} crpke na staničnoj membrani i membrani endoplazmatske mrežice. Porast unutarstanične koncentracije Ca^{++} dovodi do niza potencijalno štetnih zbivanja za stanicu.[23] Porast unutarstanične koncentracije kalcija i manjak energije u stanici ključni su čimbenici mitohondrijske permeabilitetne tranzicije – poremećaja funkcije mitohondrija zbog stvaranja pora na mitohondrijskoj membrani.[24,25] Zbog pojave pora povećava se propusnost mitohondrijske membrane, što dovodi do gubitka elektrokemijskoga gradijenta H^+ i posljedičnog rasprezanja oksidativne fosforilacije. U fiziološkim uvjetima glavnina kisika u mitohondrijima potpuno se reducira do vode. U manjoj mjeri (2–4% od sveukupno reduciranih molekula tijekom oksidativne fosforilacije) nastaje nepotpuna redukcija kisika do superoksidnog aniona (0_2^-). U uvjetima hipoksije (s posljedičnom permeabilitetnom tranzicijom mitohondrija) znatno se povećava nepotpuna redukcija kisika i nastajanje superoksidnog aniona (0_2^-) u mitohondrijima. Iz superoksidnog aniona nastaju drugi slobodni kisikovi radikali. Tako mitohondriji u velikoj mjeri pridonose oksidativnom stresu, tj. stanju u kojem je proizvodnja slobodnih kisikovih radikala veća od njihova uklanjanja.[23,26] Zbog povećane propusnosti mitohondrijske membrane iz mitohondrija izlaze Ca^{++} i bjelančevine (od kojih citokrom c djeluje proapoptogeno), a u mitohondrij ulazi voda. Izlazak Ca^{++} iz mitohondrija dodatno povećava citosolsku koncentraciju Ca^{++}. Produženo postojanje pora dovodi do nepovratnog oštećenja mitohondrija i stanice.



XD = ksantin dehidrogenaza/xantine-dehydrogenase, XO = ksantin oksidaza/xantine oxydase, X = ksantin/xantine, Ac.ur. = mokraćna kiselina/uric acid, ♦ = oštećenje/injury, * = aktivacija/activation, akt = aktivirani/activated, 0_2^- = superoksidni anion/superoxyde anions, $OH^•$ = hidroksilni slobodni radikal/hydroxyl radical, ROS = reaktivni kisikovi oblici/reactive oxygen species

Slika 1. *Nastanak reaktivnih kisikovih oblika tijekom I/R ozljede i njihovi toksični učinci u stanici*
Figure 1. *Generation of reactive oxygen species during I/R injury and their toxic effects in the cell*

Tablica 2. *Toksični učinci reaktivnih kisikovih oblika*
Table 2. *Toxic effects of reactive oxygen species*

Lipidi Lipids	Peroksidacija nezasićenih masnih kiselina, stvaranje sekundarnih reaktivnih produkata Peroxidation of unsaturated fatty acids, generation of secundary reactive products
Proteini Proteins	Oksidacija sulfhidrilnih skupina, karbonilacija Oxidation of-SH groups, carbonylation
Polisaharidi Carbohydrates	Depolimerizacija Depolymerization
Deoksiribonukleinska kiselina DNA	Hidroksilacija baza, deaminacija, prekidanje polinukleotidnih lanaca Hydroxylation, deamination, strand breakage

Nadalje, Ca^{++} sam ili u kompleksu s kalmodulinom aktivira različite enzime: proteaze, nukleaze. Tako aktivira i proteazu koja cijepa enzim ksantin dehidrogenazu (XD) i prevodi ga u ksantin osidazu (XO). U purinskome metaboličkom putu ksantin oksidaza katalizira oksidaciju hipoksantina i ksantina do mokraćne kiseline. U fiziološkim uvjetima u stanici prevladava oblik XD (90%) koji tijekom oksidacije ksantina prenosi elektrone na vodik i na NAD.[23,27] No, u hipoksičnim uvjetima nastaje ksantin oksidaza koja za razliku od dehidrogenaze prenosi elektrone na molekularni kisik. Tijekom reperfuzije kisik postaje dostupan tkivu u kojem su se izmijenili metabolički uvjeti. Nastala XO prenosi elektrone na molekularni kisik pri čemu nastaje slobodni radikal kisika superoksidni anion (0_2^-). Superoksidni anion u prisutnosti slobodnog Fe^{++} prelazi u vodikov peroksid (H_20_2) iz kojeg nadalje nastaje slobodni hidroksilni radikal ($H\dot{0}$) – jedan od najreaktivnijih i najtoksičnijih produkata molekularnog kisika (slika 1).

Tablica 3. *Posljedice povećane koncentracije Ca^{++}u citosolu*
Table 3. *Consequences of increased Ca^{++} cytosolic concentration*

Učinci povećane koncentracije kalcija u citosolu / Effects of increased Ca^{++} cytosolic concentration	Posljedice / Consequences
Poticanje permeabilitetne tranzicije u mitohondrijima / Mitochondrial permeability transition enhancement	– smanjeno stvaranje energije / lowering of energy production – povećano stvaranje superoksidnog aniona / increased generation of superoxide anion – izlazak bjelančevina i Ca^{++} iz mitohondrija / release of proteins and Ca^{++} from mitochondria
Aktivacija proteaza i nukleaza / Activation of proteases and nucleases	– prijelaz ksantin dehidrogenaze u ksantin oksidazu / xanthine dehydrogenase conversion to xanthine oxidase – oštećenje bjelančevina / protein damage – oštećenje nukleinskih kiselina / nucleic acids damage
Aktivacija fosfolipaze A1 i A2 / Activation of phospholipase A1 and A2	– oslobađanje arahidonske kiseline-preteče prostaglandina i leukotrijena / release of arachidonic acid for synthesis of prostaglandins and leukotrienes – oštećenje stanične membrane / cell membrane damage
Aktivacija fosfolipaze C / Activation of phospholipase C	– pokretanje fosfoinozitolskoga glasničkog puta activation of phosphoinositol pathway
Poticanje aktivnosti Ca^{++}-ATP-aza vezanih uz Ca^{++} crpke / Stimulation of Ca^{++}-ATP ase related extrusion systems (pumps)	– produbljenje hipoenergoze worsening of energy insufficiency
Poticanje aktivnosti konstitutivne NO sintetaze / Stimulation of constitutive NO synthase	– povećano stvaranje NO (NO izravno ili prelaskom u peroksinitritni anion može djelovati citotoksično) increased production of NO (NO may have cytotoxic effects directly or by conversion to peroxynitrite)

Slobodi radikali su nestabilne molekule ili dijelovi molekula koji u vanjskoj orbitali sadržavaju jedan ili više nesparenih elektrona.[28] Slobodni radikali kisika (SRK) jesu molekule navedenih svojstava koje nastaju iz molekularnog kisika. SRK su kemijski vrlo reaktivne molekule – vrlo brzo reagiraju s različitim strukturama i makromolekulama u stanici pri čemu prelaze u stabilniji oblik (nespareni elektron predstavlja slobodnu valenciju i teži sparivanju). Vrlo su kratkog poluvijeka (μs), što otežava njihovo dokazivanje u tkivu. Njihovo neprekidno stvaranje i fiziološko uklanjanje unutar stanice omogućuje održavanje optimalnih oksidacijsko-redukcijskih uvjeta u molekularnom mikrookolišu. Time se posredno omogućuje nesmetan tijek prijenosa staničnih signala, regulacija tonusa krvnih žila i drugih redoks-senzitivnih biokemijskih procesa.[29] Osim slobodnih radikala u stanici postoje i drugi reaktivni produkti molekularnog kisika koje zajednički nazivamo reaktivnim kisikovim oblicima – ROS (engl. reactive oxygen species).[26] Slobodni radikali i drugi reaktivni oblici kisika u patofiziološkim uvjetima mogu posredno ili neposredno oštetiti sve stanične dijelove i uzrokovati smrt stanice (slika 1. i tablica 2).[26] Oštećuju membrane tako što potiču njihovu lipidnu peroksidaciju, tj. samoekspandirajući proces stvaranja lipoperoksilnih radikala i drugih bioreaktivnih produkata. Ishod je izmjena strukture i funkcije staničnih membrana – od promjene fluidnosti i propusnosti do potpune lize. Nadalje, ROS inaktiviraju stanične enzime time što reagiraju s njihovim aktivnim skupinama (npr. sulfhidrilnom), oksidiraju neke aminokiseline ili cijepaju peptidni vez. Osim toga depolimeriziraju polisaharide. Također oštećuju DNA tako što mijenjaju (hidroksiliraju) baze u nukleinskim kiselinama i uzrokuju lomove polinukleotidnih tračaka. Osim kisikovih i drugi reaktivni oblici mogu oštetiti stanicu. Tijekom ishemije povećava se koncentracija NO koji u reakciji sa superoksidnim anionom prelazi u peroksinitritni anion ($ONOO^-$) – reaktivni oblik dušika (RNS, od engl. reactive nitrogen species) koji također može djelovati citotoksično.[23]

Oštećenju i mogućoj lizi stanice pridonose i lizosomi. Naime, hipoksija labilizira lizosome, a sniženje unutarstaničnog pH aktivira njihove enzime, što pridonosi oštećenju stanične membrane, kao i jezgre gdje lizosomski enzimi razlažu kromatin.[23]

Manjak proizvodnje energije koči i procese transkripcije u jezgri (koči sintezu RNA). Usporava se i sinteza bjelančevina za koju je također potrebna energija (dolazi do raspada poliribosoma).[23]

Osim poticanja mitohondrijske permeabilitetne tranzicije i aktivacije različitih enzima, porast unutarstanične koncentracije Ca^{++} ima i druge nepoželjne učinke: aktivira fosfolipazu A1 i A2, fosfolipazu C, potiče aktivnost Ca^{++}-ATP-aza vezanih uz Ca^{++} crpke i potiče aktivnost NO sintetaze.[23] Posljedice porasta koncentracije Ca^{++} u citosolu navedene su na tablici 3.

U uvjetima reperfuzije u tkivo dolaze upalne stanice koje otpuštaju brojne posrednike upale i također povećavaju oksidativni stres. Slobodni radikali kisika preko aktivacije transkripcijskog čimbenika NF-κB povećavaju izražaj athezijskih molekula na membranama endotelnih stanica kao što je to ICAM-1 (intercelularna athezijska molekula 1).[23] Leukociti preko receptora za athezijske molekule prianjaju na membrane endotelnih stanica, utkivljuju se i prelaze u izvanžilne prostore. Zbog interakcije endotelnih i upalnih stanica dolazi do njihove aktivacije pri čemu se oslobađaju velike količine slobodnih radikala kisika, proteolitičkih enzima i vazoaktivnih tvari. Ključni čimbenici koji povećavaju oksidativni stres tijekom I/R ozljede navedeni su na tablici 4.

Postupak leukodeplecije može učinkovito smanjiti I/R ozljedu. Primjerice, Allen i sur. su u eksperimentalnim i

Tablica 4. *Čimbenici koji povećavaju oksidativni stres tijekom I/R ozljede*
Table 4. *Factors that enhance oxidative stress related to I/R injury*

Permeabilitetna tranzicija mitohondrija / Mitochondrial permeability transition
Potaknuti metabolizam arahidonske kiseline (tijekom sinteze prostaglandina nastaju slobodni kisikovi radikali) / Activated metabolism of arachidonic acid (prostaglandin synthesis is related to generation of free oxygen radicals)
Prijelaz ksantin dehidrogenaze u ksantin oksidazu koja prenosi elektrone na molekularni kisik / Xanthine dehydrogenase conversion to xanthine oxidase which transfers electrons to molecular oxygen
Oksidativna eksplozija neutrofila (aktivacija NADPH oksidaze) / Neutrophil respiratory burst (activation of NADPH oxidase)
Aktivacija iNOS / Activation of iNOS
Oslobađanje Fe^{++}, Cu^{++} / Increased availability of Fe^{++}, Cu^{++}
Disfunkcija antioksidansa (inaktivacija) / Antioxidants dysfunction (inactivation)

kliničkim ispitivanjima I/R ozljede srca, pluća i donjih ekstremiteta leukodeplecijom reperfuzijske tekućine značajno smanjili opseg oštećenja.[30]

Uloga antioksidansa

U stanici postoje mehanizmi koji je štite od toksičkog djelovanja slobodnih kisikovih radikala. Više staničnih enzima (enzimski antioksidansi) pretvara slobodne kisikove radikale u manje toksične ili netoksične produkte i time smanjuje oksidativni stres.[26] Superoksid dismutaza (SOD) pretvara superoksid u vodikov peroksid. U fiziološkim uvjetima vodikov peroksid se odstranjuje reakcijom s reduciranim glutationom (GSH) pri čemu nastaju oksidirani glutation (GSSG) i voda. Tu reakciju katalizira glutation peroksidaza. Za obnavljanje reduciranoga glutationa potreban je enzim glutation reduktaza. U razgradnji vodikova peroksida sudjeluje i katalaza koja pretvara vodikov peroksid u vodu i molekularni kisik. Ishemija i posljedična hipoenergoza smanjuju aktivnost ovih enzima.[23] Kao što je već spomenuto slobodni radikali kisika oštećuju stanične enzime pa tako i enzimske antioksidanse. U organizmu postoje i neenzimski zaštitni mehanizmi (ligandni »čistači«, engl. scavenger) kao što su vitamin A, vitamin E, vitamin C, albumin, mokraćna kiselina itd.[31] Međutim, u stanju povećanog oksidativnog stresa kao kod I/R ozljede ti mehanizmi nisu dostatni za očuvanje integriteta stanice.

Brojne egzogene tvari imaju svojstva antioksidansa. Tvari koje blokiraju enzimsku aktivnost, kao npr. alopurinol koji inhibira ksantin oksidazu te molekule koje vežu metalne ione, kao npr. desferioksamin koji veže željezo mogu se svrstati u skupinu enzimskih antioksidansa. Neke druge egzogene tvari djeluju neenzimski, kao npr. manitol, probukol, N-acetilcistein. Neki lijekovi koji se primjenjuju u terapiji kardiovaskularnih bolesti, kao npr. inhibitori konvertaze angiotenzina i karvedilol imaju i antioksidantna svojstva.[32]

Brojne studije pokušale su iskoristiti antioksidanse u svrhu sprečavanja ili modificiranja I/R ozljede. Istraživanja SOD, vitamina C, vitamina E, N-acetilcisteina (NAC, prekursor

Tablica 5. *Primjeri kliničkih studija u kojima je ispitivan učinak antioksidansa u I/R ozljedi (početak)*
Table 5. *Examples of clinical studies in which role of antioxidants in I/R injury was assessed (beginning)*

Stanje povezano s I/R ozljedom / Situation related to I/R injury	Antioksidans ili njihova kombinacija / Antioxidant/s	Učinak / Effect	Referenca / Reference
Kardiopulmonalni »bypass« / Cardiopulmonary bypass	Vitamini C i E prije zahvata / Pretreatment with vitamin C and E	Smanjenje koncentracije malonaldehida (pokazatelja lipidne peroksidacije) / Decrease in malondialdehyde concentration (a marker of lipid peroxidation)	39
Kardiopulmonalni »bypass« / Cardiopulmonary bypass	Visoke doze vitamina C / High-dose ascorbic acid	Povoljan učinak na biokemijske pokazatelje ozljede miokarda / / Protective effect on biochemical parameters of myocardial injury	40
Elektivni kardiokirurški zahvati / Elective cardiac surgery	iv. primjena vitamina E / i.v. infusion of viramin E	Normalizacija vitamina E u plazmi, no bez učinaka na biokemijske pokazatelje oštećenja miokarda i ishod kirurškog zahvata / Normalization of plasma vitamin E without effect on biochemical markers of myocardial injury	41
Kirurški zahvati na koronarnim arterijama / Coronary artery surgery	Intrakoronarna primjena vitamina E prije odstranjenja stezaljke na aorti / Intracoronary administration of vitamin E at the end of aortic cross-clamping	Povoljan učinak na parametre ozljede miokarda / Protective effect on parameters of myocardial injury	42
Infarkt miokrada / Myocardial infarction	N-acetilcistein / N-acetylcysteine	Smanjenje veličine infarkta / Reduction of infarct size	43
Bolesnici s intrakranijalnim krvarenjem i bolesnici s traumom glave / Patients with intracranial hemorrhage or head trauma	Praćene su promjene koncentracije vitamina C / Plasma vitamin C levels were measured	Plazmatska koncentracija vitamina C bila je niža u usporedbi sa zdravim ispitanicima / Lower plasma levels of vitamin C compared with healthy subjects	44
Resekcija jetre / Liver resection	Vitamini E i C / Vitamins E and C	Povoljan učinak na pokazatelje jetrene funkcije / Positive effect on liver function parameters	45
Resekcija jetre / Liver resection	Vitamin E / Vitamin E	Povoljan učinak na pokazatelje jetrene funkcije / Beneficial effect on liver function parameters	46
Operacija infrarenalne aneurizme aorte / Infra-renal aotic aneurysm repair	Alopurinol, vitamin E i C, N-acetilcistein i manitol / Allopurinol, vitamin E and C, N-acetylcysteine and mannitol	Povoljan učinak na renalnu funkciju / Beneficial effect on renal function	47
Transplantacija bubrega / Renal transplantation	Dodatak vitamina C perfuzijskoj tekućini / Pre-operative perfusion with solution containing vitamin C	Bez učinka na parametre bubrežne funkcije / No significant effect on renal function parameters	18
Ishemija praćena reperfuzijom donjeg dijela tijela – učinak na promjene crijevne propusnosti / Lower torso ischaemia and reperfusion – effect on gut permeability	Alopurinol, vitamin E i C, N-acetilcistein i manitol / Allopurinol, vitamin E and C, N-acetylcysteine and mannitol	Bez učinka na propusnost crijevne stijenke / No influence on gut permeability	48
Ishemija skeletnog mišića praćena reperfuzijom / Sceletal muscle ischaemia and reperfusion	Vitamin E	Povoljan učinak na biokemijske i morfološke promjene / Beneficial effect on biochemical and morphological parameters	49
Arterijska embolija donjeg ekstremiteta, liječena embolektomijom / Arterial embolism of lower extremity treated with embolectomy	Pročišćena frakcija flavonoida / Purified flavonoid fraction	Smanjenje edema nakon revaskularizacije / Reduction of oedema following revascularisation	50

sinteze glutationa) *in vitro* i/ili na animalnim modelima upućuju na moguću korisnu ulogu ovih tvari u I/R ozljedi.[4,33,34] No, rezultati nisu jednoznačni. Tako je npr. u nekim animalnim studijama I/R ozljede bubrega pokazan zaštitni učinak alopurinola, dok u studiji Pleštine i sur. primjena ovog antioksidansa nije bila učinkovita (nije spriječila promjene u sintezi bjelančevina, tj. raspad poliribosoma).[35–37]

Epidemiološke studije upućuju na obrnutoproporcionalni odnos između unosa flavonoida (antioksidansa iz vina) i rizika od kardiovaskularnih bolesti.[38] Međutim, kliničke studije u kojima su antioksidansi primijenjeni u različitim stanjima koja karakterizira povećan oksidativni stres, uključujući i I/R ozljedu, kao i u slučaju pretkliničkih studija nisu dale jednoznačne rezultate. Primjeri nekih kliničkih studija u kojima su ispitivani antioksidansi prikazani su na tablici 5.

Problemi primjene antioksidansa u terapiji vezani su uz pitanja postizanja odgovarajuće koncentracije na mjestu djelovanja. Primjerice, primjena SOD je ograničena veličinom molekule (koja otežava ulazak u stanicu te prijelaz kroz krvno-moždanu barijeru), kratkim poluvijekom, kao i antigeničnošću nekih pripravaka.[4,33] Neki od ovih problema pokušavaju se riješiti uporabom malih molekula koje imaju aktivnost SOD (SOD mimetici).[4,33] Uz to neki antioksidansi osim antioksidantnog djelovanja mogu u određenim uvjetima imati i prooksidativne učinke.[31]

Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se utvrdila potencijalna korist antioksidansa u terapiji I/R ozljede, kao i najpovoljniji način njihove primjene.

Druge biokemijske promjene koje pridonose patogenezi I/R ozljede

Osim prelaska XD u XO, povećanog stvaranja superoksidnog aniona u mitohondrijima i iscrpljenja enzimatskih zaštitnih mehanizama tijekom ishemije nastaju još neke biokemijske promjene koje pogoduju I/R ozljedi kao što je povećanje količine supstrata za ksantin oksidazu i povišenje koncentracije slobodnog Fe^{++}. U uvjetima manjka kisika usporava se stvaranje ATP-a iz ADP-a. ADP se nagomilava i razgrađuje do purina i njegovih produkata uključujući hipoksantin, ksantin i mokraćnu kiselinu. Tako u ishemičnim uvjetima nastaje veća količina hipoksantina – supstrata za ksantin oksidazu (što će nakon dolaska kisika pogodovati stvaranju slobodnih kisikovih radikala). Oksidativni stres može povisiti koncentraciju slobodnog Fe^{++} koja nadalje katalizira stvaranje reaktivnih kisikovih oblika (prijelaz superoksidnog aniona u H_2O_2). Superoksidni anion može mobilizirati ion željeza iz feritina, a H_2O_2 može razgraditi hemoglobin, mioglobin i druge proteine koji sadržavaju hem i tako osloboditi željezo iz prstena hema.[26]

Uloga citokina u I/R ozljedi

Tijekom I/R ozljede povećava se izražaj različitih upalotvornih i upalostatskih (proinflamatornih i antiinflamatornih) citokina. Upalotvorni citokini kao što su TNFα i IL-1 sudjeluju u započinjanju i održavanju upalnog odgovora koji pridonosi I/R ozljedi.[51,52]

Povišenje TNFα uočeno je kako u tkivu različitih organa izloženih I/R ozljedi (bubreg, jetra, srce, mozak, pluća) tako i u serumu.[53] U slučaju I/R ozljede jetre porast plazmatske koncentracije TNFα i IL-1 uočen je već 5 minuta od početka reperfuzije.[17] U jetri tkivni makrofazi – Kupfferove stanice glavni su izvor ovih citokina. U slučaju srca i bubrega pokazano je da osim utkivljenih makrofaga i kardiociti, odnosno glomerularne i tubularne epitelne stanice mogu nakon odgovarajućeg podražaja (ishemije praćene reperfuzijom) stvarati TNFα.[53,54]

TNFα i IL-1 potiču sintezu kemokina kao što su IL-8 i peptid koji aktivira neutrofile (ENA-78 od engl. epithelial neutrophil activating peptide) koji imaju važnu ulogu pri kemotaksiji i aktivaciji neutrofila.[55,56]

TNFα i IL-1 također potiču ekspresiju athezijskih molekula na epitelnim i endotelnim stanicama.[57] Zbog interakcije endotelnih stanica i leukocita dolazi do daljnjeg pojačanja stvaranja citokina.

TNFα u jetri potiče stvaranje slobodnih kisikovih radikala u Kupfferovim stanicama, što je dominantni izvor ROS tijekom I/R ozljede jetre.[58]

Povišenje koncentracije TNFα u miokardu koje nastaje nakon ishemije praćene reperfuzijom korelira s depresijom funkcije miokarda.[59] Taj poremećaj kontraktilne funkcije srca može se poništiti primjenom inhibitora stvaranja TNF ili neutralizacijom TNF.[59]

Osim posredovanjem upalne reakcije TNFα može i izravno oštetiti parenhim organa izloženih I/R ozljedi tako što u njima potiče apoptozu. Mehanizmi kojima TNFα potiče apoptozu detaljno su istraženi u slučaju miokarda, bubrega i jetre.[53,60,61]

Osim lokalnih, TNFa i IL-1 imaju i brojne udaljene učinke. Tako je TNFα uključen u posredovanje ozljede pluća povezane s ishemijom drugih organa. Nakon ishemije praćene reperfuzijom donjih ekstremiteta, kao i nakon I/R ozljede crijeva raste razina TNFα u serumu što korelira s oštećenjem pluća.[62] Prethodno davanje protutijela na TNF ili proteina koji veže TNF djelovalo je zaštitno u ovim eksperimentalnim modelima.[62] Ova i brojna druga istraživanja upućuju na važnu ulogu TNFα u patogenezi akutnoga respiratornog distres sindroma (ARDS, engl. acute respiratory distress syndrome).[63] Uz citokine u patofiziologiji ARDS-a važnu ulogu imaju i ROS i aktivirani neutrofili.[63,64]

TNFα i IL-1 posrednici su odgovora akutne faze koji uključuje: akutnofazni odgovor središnjega živčanog sustava, akutnofazni odgovor jetre, vrućicu, kataboličku reakciju, ubrzanje energijskog metabolizma te sekundarne promjene pojedinih funkcionalnih sustava.[65,66] Stoga su važni u patogenezi sustavnog upalnog odgovora (SIRS – od engl. systemic inflammatory response syndrome) i višestrukog organskog zatajenja (MODS, engl. multiple organ dysfunction syndrome).[67]

Postupci kojima se pokušalo spriječiti djelovanje TNFα jesu inhibicija TNF transkripcije odnosno inhibicija aktivnosti TNFα.[53] Anti TNF i topljivi TNF R istraživani su u stanju sepse bez očekivanog rezultata.[68] Mnogi autori naglašavaju pravodobno započinjanje anticitokinske terapije kao važan čimbenik eventualnog uspjeha. U nekim situacijama povezanim s I/R ozljedom kao što je transplantacija ili djelomična resekcija organa (jetre, bubrega), angioplastika, te intraoperativno privremeno zaustavljanje arterijske cirkulacije moguće je planirati vrijeme primjene terapije usmjerene protiv učinaka upalotvornih citokina.[53]

Tijekom I/R ozljede povećava se i koncentracija upalostatskih citokina, što je dio regulacijskih mehanizama tijekom upale. IL-10 je prototip upalostatskog citokina – inhibira sintezu TNFα i IL-1 i umanjuje (neutralizira) njihove upalotvorne učinke potičući izražaj njihovih antagonista – IL-1ra (od engl. receptor antagonist) i topljivog p75 TNF receptora. Primjena rekombinantnog mišjeg IL-10 smanjila je opseg oštećenja u eksperimentalnome modelu I/R ozljede

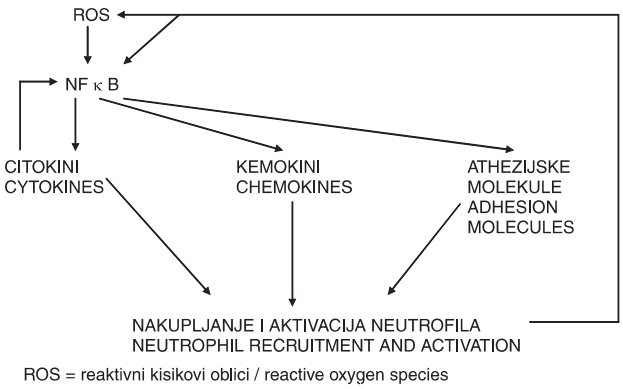
jetre.[69] Huber i sur. ispitivali su primjenu IL-10 klinički i nisu uočili nužne nuspojave u kliničkim pokusima I. i II. faze.[70]

Transkripcijski faktor NF-κB

Transkripcijski faktor NF-κB (nuklearni faktor κB) ima ključnu ulogu u regulaciji aktivacije brojnih gena uključujući i gene čiji produkti sudjeluju u lokalnoj upali te općoj reakciji organizma na ozljedu. Reperfuzija ishemičnog tkiva dovodi do stvaranja ROS. Za vodikov peroksid i superoksidni anion pokazano je da aktiviraju NF-κB koji onda potiče ekspresiju mnogih gena uključenih u upalu i bitnih za tijek I/R ozljede: citokina kao što su TNFα i IL-1, citokinskih receptora, kemokina, athezijskih molekula, interferona β te različitih enzima (fosfolipaze A2, ciklooksigenaze, lipooksigenaze, inducibilne NO sintetaze).[17,71]

NF-κB nalazi se u citoplazmi stanice u kompleksu s inhibicijskom molekulom I-κB. Različiti čimbenici uključujući i slobodne kisikove radikale potiču fosforilaciju I-κB i disocijaciju kompleksa inhibitorne podjedinice i transkripcijskog čimbenika.[72] Tako oslobođeni NF-κB odlazi u jegru gdje potiče prepisivanje gena. Neki od proteinskih produkata tih gena djeluju na regulaciju NF-κB. Tako npr. TNFα i IL-1 aktiviraju sustav NF-κB i tako se zatvara pozitivna povratna sprega (vidi sliku 2). Proizlazi da pojedini posrednici upale imaju brojna međudjelovanja, što dovodi do pojačanja upalne reakcije.

Uloga NF-κB u I/R ozljedi pokazana je u mnogim eksperimentalnim istraživanjima. Yeh i sur. primijenili su inhibitor aktivacije NF-κB u eksperimentalnom modelu I/R ozljede miokarda (na zečevima) i uočili smanjenje ekspresije gena za upalotvorne citokine, kao i ublažavanje mehaničke disfunkcije miokarda.[73] Brown i sur. pokazali su smanjenje veličine infarkta miokarda nakon ishemije i reperfuzije u transgeničnih miševa u kojih je bila blokirana aktivnost NF-κB.[74] Luedde i sur. pokazali su u eksperimentalnom modelu I/R ozljede jetre zaštitnu ulogu kemijskog inhibitora NF-êB (AS602868).[75] Rezultati Souze i sur. upućuju na važnu ulogu NF-κB u patogenetskim zbivanjima vezanim uz I/R ozljedu crijeva. U njihovu istraživanju primjena inhibitora NF-κB smanjila je oštećenje tkiva i smrtnost eksperimentalnih životinja, što je bilo povezano s inhibicijom stvaranja TNFα i smanjenjem infiltracije neutrofilima.[76]



Slika 2. *Ključna uloga NFκB u posredovanju upalne reakcije tijekom I/R ozljede. Nastaje pozitivna povratna sprega između ROS, NFκB i posrednika upale*

Figure 2. *Central role of NFκB activation in mediating inflammatory response during I/R injury. Positive loop develops between ROS, NFκB and inflammatory mediators*

Aktivacija komplementa i I/R ozljeda

Uloga komplementa u patogenezi I/R ozljede pokazana je u više eksperimentalnih modela I/R ozljede, kao i u kliničkim situacijama u kojima I/R ozljeda ima važnu ulogu.[77]

Aktivacija komplementa rani je događaj u tijeku I/R ozljede.[78] Hipoksija može aktivirati alternativni, kao i klasični put aktivacije komplementa.[79,80] Nedavno je pokazano da hipoksija praćena reoksigenacijom (preko citokeratina 1) aktivira i treći put aktivacije komplementa koji se zbiva preko lektina (MBL put od engl. mannose-binding lectin).[81]

Aktivirane komponente komplementa mogu utjecati na funkciju drugih čimbenika uključenih u patofiziologiju I/R ozljede: stvaranje ROS, aktivaciju neutrofila i stvaranje produkata aktiviranog endotela.77,78,82 Zhou i sur. istraživali su značenje pojedinih komponenti komplementa u eksperimentalnom modelu I/R ozljede bubrega. Njihovi rezultati upućuju na ključnu ulogu litičkog kompleksa C5b-9 (MAC, od engl. membrane attack complex) u oštećenju tkiva u modelu I/R ozljede bubrega u miša.[78]

Tip oštećenja posredovan aktivacijom komplementa može varirati ovisno o organu koji je izložen I/R ozljedi. Tako su Zhou i sur. u eksperimentalnome modelu I/R ozljede bubrega pokazali dominantno oštećenje parenhima, dok je u modelu I/R ozljede miokarda uočeno oštećenje i endotela i parenhima.[78]

Različiti inhibitori sustava komplementa iskorišteni su u eksperimentalnim modelima I/R ozljede: rekombinantni sCR1 koji inhibira aktivaciju C3, inhibitor C1 (C1-INH) koji blokira klasični put aktivacije komplementa, antitijela protu-C5 koja blokiraju C5a i formiranje MAC (litičkog kompleksa).[83] U više eksperimentalnih modela I/R ozljede (bubreg, jetra, skeletni mišić, tanko crijevo) Arumugam i sur. pokazali su povoljan učinak antagonista C5a receptora.[84–87] Studija de Zwaana i sur. na malom broju bolesnika pokazala je povoljan učinak C1-INH na I/R ozljedu miokarda.[88] U tijeku su kliničke studije II. i III. faze gdje se monoklonsko protutijelo na C5 komponentu komplementa rabi kod bolesnika kojima se ugrađuje premosnica koronarnih arterija i kod bolesnika s akutnim infarktom miokarda kao dodatak reperfuzijskoj terapiji.[89]

Patogenetska uloga vazoaktivnih tvari u I/R ozljedi

Brojna istraživanja upućuju na značenje vazoaktivnih čimbenika u patogenezi I/R ozljede[17,90] Posebice se istražuje endotelin 1 kao najsnažnija vazokonstriktorna tvar i dušični monoksid (NO) kao snažni vazodilatator. Povišenje plazmatske koncentracije endotelina opisano je u ranim satima nakon infarkta miokarda.[91] U eksperimentalnome modelu Watanabe i sur. pokazali su da primjena antitijela na endotelin smanjuje veličinu infarkta miokarda.[92] Međuodnos endotelina i NO detaljno je istražen u slučaju I/R jetre. Koncentracija endotelina povećava se u plazmi i jetrenom parenhimu u ranoj fazi reperfuzije.[93] S druge strane, koncentracija NO je niska tijekom prvih sati reperfuzije jetre, što je posljedica niske unutarstanične koncentracije NADPH i kisika (kofaktora potrebnih za sintezu NO) i oslobađanja arginaze koja razgrađuje L-arginin (prekursor u sintezi NO).[17] Proizvodnja NO uspostavlja se tek više sati nakon početka reperfuzije i ovisna je o indukciji inducibilne forme NO sintetaze (NOS).[94] Važnost međuodnosa ovih vazoaktivnih čimbenika u patofiziologiji I/R ozljede jetre potvrđena je i istraživanjima u kojima je primjena antitijela na endotelin 1 i endotelin 2, odnosno antagonista receptora na endotelin

(bonsetan) smanjila opseg I/R ozljede, odnosno poboljšala jetrenu mikrocirkulaciju.[95] S druge strane, primjena inhibitora NOS rezultirala je pogoršanjem parametara jetrene mikrocirkulacije u animalnim modelima I/R ozljede.[96] Ovi podaci upućuju na važnost međuodnosa endotelina i NO u patogenezi I/R ozljede.

Smrt stanice i I/R ozljeda

Produljena ishemija dovest će u pravilu do krajnje hipoenergoze i smrti stanica procesom nekroze, dok u slučaju I/R ozljede smrt stanice može nastati i procesom apoptoze.[24]

Nekroza je pasivan i nepovratan događaj povezan s rupturom stanične membrane, što vodi do otpuštanja staničnog sadržaja i pokretanja upalne reakcije.[97] Za razliku od nekrotične smrti programirana stanična smrt je ovisna o *de novo* sintezi proteina koji započinju program staničnog »samoubojstva« kao odgovor na različite podražaje.[60] Apoptotski procesi troše ATP. Stoga će raspoloživost energije utjecati na sudbinu stanice i vrstu njezina eventualnog propadanja.

Apoptoza je regulirana aktivacijom intracelularnih proteaza – kaspaza koje su direktno ili indirektno odgovorne za morfološke i biokemijske promjene koje karakteriziraju apoptotske stanice (kao što je fragmentacija DNA, zbijanje kromatina i stvaranje tzv. apoptotskih tjelešaca).[98,99] Eksperimentalne studije s inhibitorima kaspaza upućuju na korisni učinak ovih tvari u I/R ozljedi.[97]

Brojni izvanstanični i unutarstanični čimbenici mogu potaknuti apoptozu. Od čimbenika uključenih u I/R ozljedu važnu ulogu u posredovanju apoptoze imaju receptori iz »superporodice« TNF (tzv. receptori smrti od engl. death receptors), zatim porast unutarstanične koncentracije Ca++ te permeabilitetna tranzicija mitohondrija (prilikom koje iz mitohondrija istječu bjelančevine poput citokroma c koji djeluje proapoptogeno – aktivira kaspaze).[100]

Citoplazmatski čimbenici koji prenose signale i aktiviraju transkripciju – STAT (od engl. signal transducers and activators of transcription) također reguliraju proces apoptoze. Tako npr. STAT-1 inducira apoptozu, dok STAT-3 djeluje zaštitno na srčane stanice (miocite) tijekom I/R ozljede.[97] U istraživanju Townsenda i sur. na kulturama kardiocita i izoliranom srcu štakora pokazano je da tvar EGCG (engl. epigallocatechin-3-gallat) – glavni sastojak zelenog čaja i snažni inhibitor aktivacije STAT-1 štiti miokard od I/R ozljede.[101]

STAT aktiviraju različite protein kinaze kao što su Janus kinaze (JAKs, engl. Janus kinases) i kinaze koje aktiviraju mitogeni (MAP kinaze, engl. mitogen-activated kinases). Istraživanja su pokazala da se tijekom I/R ozljede aktiviraju dvije porodice MAP kinaza: JNK (c-Jun N-terminal kinase) i p38-MAP kinaze. U tijeku je klinička studija II. faze s VX702 – inhibitorom p38-MAP kinaze u akutnome koronarnom sindromu.[102]

Ishemijsko prekondicioniranje

Opetovano izlaganje kratkim razdobljima ishemije (ishemijsko prekondicioniranje, IP) smanjuje opseg naknadne ishemijsko-reperfuzijske ozljede. Taj postupak opisan je najprije u slučaju eksperimentalnog modela I/R ozljede miokarda 1986.[103] Ishemijsko prekondicioniranje pokreće temeljni prilagodbeni odgovor stanice na stres. Nakon kratkotrajnog izlaganja ishemiji, u zahvaćenim stanicama mijenja se genski izražaj koji pridonosi većoj otpornosti stanice i tkiva na sljedeću veću ishemiju (koja inače uzrokuje nekrozu). Smanjuje se izražaj gena koji sudjeluju u energijskome metabolizmu, transportu elektrona, staničnom ciklusu i koagulaciji u odnosu na izražaj istih gena bez prekondicioniranja.[104] S druge strane, pojačava se izražaj gena za proteine staničnog stresa (HSP, od engl. heat shock proteins). Prilagodbeni obrazac sličan IP može pokrenuti izlaganje adenozinu, bakterijskom lipopolisaharidu, izofluranu i nekim drugim tvarima.[105] Takvim reprogramiranjem genskog izražaja smanjuje se intenzitet metabolizma (metabolički zastoj), aktivnost ionskih kanala i aktivnost staničnog ciklusa, što je slično obrascu metaboličkog prigušivanja u vrijeme zimskog sna nekih sisavaca. Brojne studije na animalnim modelima pokazale su da se IP ne odnosi samo na srce već i na druga tkiva i organe koji mogu biti izloženi I/R ozljedi: skeletne mišiće, jetru, pluća, bubrege, crijevo i mozak.[106] Malobrojne su kliničke studije, no i njihovi rezultati upućuju na zaštitnu ulogu ishemijskog prekondicioniranja u slučaju I/R ozljede jetre, pluća i skeletnih mišića.[106]

Grupa stručnjaka iz Nacionalnog instituta za zdravlje Sjedinjenih Američkih Država u svom nedavnom izvještaju naglašava važnost i nužnost provođenja kontroliranih kliničkih studija koje bi provjerile spoznaje iz dosadašnjih višegodišnjih pretkliničkih i kliničkih istraživanja vezane uz zaštitu miokarda od ishemije. Oni predlažu što skorije provođenje kliničkih studija III. faze vezanih uz primjenu adenozina u akutnom infarktu miokarda i kardijalnoj kirurgiji.[107]

Mogu se očekivati slične studije i u drugim situacijama u kojima je I/R ozljeda bitna za sudbinu tkiva, organa ili cjelokupnog organizma.

Zaključak

Rana reperfuzija optimalan je postupak sprečavanja ili ublažavanja I/R ozljede. Unatoč brojnim pretkliničkim i rjeđim kliničkim istraživanjima nema drugih općenito prihvaćenih i na temelju rezultata kontroliranih kliničkih studija dokazanih postupaka kojima bi se spriječila ili umanjila I/R ozljeda.

Istraživanje mehanizama uključenih u razvoj I/R ozljede važno je kako za razumijevanje tog složenog zbivanja tako i za prepoznavanje točaka na koje bismo mogli terapijski utjecati.

S obzirom na složenost patogeneze i brojna međudjelovanja čimbenika tijekom I/R ozljede moguće je očekivati razvoj multimodalnih terapijskih postupaka koji će zahvaćati u više točaka patofiziološkog procesa.[4,14,25]

LITERATURA

1. *McCord JM*. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. N Engl J Med 1985;312:159–63.
2. *Parks DA, Bulkley GB, Granger DN*. Role of oxygen free radicals in shock, ischemia, and organ preservation. Surgery 1983;94:428–32.
3. *Fink MP*. Reactive oxygen species as mediators of organ dysfunction caused by sepsis, acute respiratory distress syndrome, or hemorrhagic shock: potential benefits of resuscitation with Ringer's ethyl pyruvate solution. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2002;5:167–74.
4. *Warner DS, Sheng H, Batinić-Haberle I*. Oxidants, antioxidants and the ischemic brain. J Exp Biol 2004;207:3221–31.
5. *Aliev G, Obrenovich ME, Seyidova D, de la Torre JC*. Exploring ischemia-induced vascular lesions and potential pharmacological intervention strategies. Histol Histopathol 2005;20:261–73.
6. *Park JL, Lucchesi BR*. Mechanisms of myocardial reperfusion injury. Ann Thorac Surg 1999;68:1905–12.
7. *Quintana M, Kahan T, Hjemdahl P*. Pharmacological prevention of reperfusion injury in acute myocardial infarction. A potential role for adenosine as a therapeutic agent. Am J Cardiovasc Drugs 2004;4: 159–67.
8. *Kozuch PL, Brandt LJ*. Review article: diagnosis and management of mesenteric ischaemia with an emphasis on pharmacotherapy. Aliment Pharmacol Ther 2005;21:201–15.

9. *Defraigne JO, Pincemail J*. Local and systemic consequences of severe ischemia and reperfusion of the skeletal muscle. Physiopathology and prevention. Acta Chir Belg 1998;98:176–86.
10. *Blaisdell FW*. The pathophysiology of skeletal muscle ischemia and the reperfusion syndrome: a review. Cardiovasc Surg 2002;10:620–30.
11. *Muizelaar JP*. Cerebral ischemia-reperfusion injury after severe head injury and its possible treatment with polyethyleneglycol-superoxide dismutase. Ann Emerg Med 1993;22:1014–21.
12. *Odeh M*. The role of reperfusion-induced injury in the pathogenesis of the crush syndrome. N Engl J Med 1991;324:1417–22.
13. *Boyle EM Jr, Canty TG Jr, Morgan EN, Yun W, Pohlman TH, Verrier ED*. Treating myocardial ischemia-reperfusion injury by targeting endothelial cell transcription. Ann Thorac Surg 1999;68:1949–53.
14. *Baines M, Shenkin A*. Use of antioxidants in surgery: a measure to reduce postoperative complications. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2002;5:665–70.
15. *Paterson IS, Klausner JM, Pugatch R i sur*. Noncardiogenic pulmonary edema after abdominal aortic aneurysm surgery. Ann Surg 1989;209: 231–6.
16. *Bown MJ, Nicholson ML, Bell PR, Sayers RD*. Cytokines and inflammatory pathways in the pathogenesis of multiple organ failure following abdominal aortic aneurysm repair. Eur J Vasc Endovasc Surg 2001; 22:485–95.
17. *Serracino-Inglott F, Habib NA, Mathie RT*. Hepatic ischemia-reperfusion injury. Am J Surg 2001;181:160–6.
18. *Norio K, Wikstrom M, Salmela K, Kyllonen L, Lindgren L*. Ascorbic acid against reperfusion injury in human renal transplantation. Transpl Int 2003;16:480–5.
19. *Land WG*. The role of postischemic reperfusion injury and other nonantigen-dependent inflammatory pathways in transplantation. Transplantation 2005;79:505–14.
20. *Kim YI*. Ischemia-reperfusion injury of the human liver during hepatic resection. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2003;10:195–9.
21. *al-Qattan MM*. Ischaemia-reperfusion injury. Implications for the hand surgeon. J Hand Surg 1998;23:570–3.
22. *Gamulin S*. Poremećaji energijskog metabolizma. U: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z, ur. Patofiziologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2002, str. 133–53.
23. *Krvavica S, Gamulin S*. Integralna reakcija stanice na ozljedu. U: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z, ur. Patofiziologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2002, str. 115–23.
24. *Gamulin S.* Stanični energijski naboj i funkcija mitohondrija. U: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z, ur. Patofiziologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2002, str. 108–9.
25. *Hoffman JW Jr, Gilbert TB, Poston RS, Silldorff EP*. Myocardial reperfusion injury: etiology, mechanisms, and therapies. J Extra Corpor Technol 2004;36:391–411.
26. *Halliwell B*. The biological significance of oxygen-derived species. U: Valentine JS, Foote CS, Greenberg A, Liebman JF, ur. Active oxygen in biochemistry. New York: Blackie Academic & Professional; 1995, str. 313–335.
27. *McCord JM, Roy RS, Schaffer SW*. Free radicals and myocardial ischemia. The role of xanthine oxidase. Adv Myocardiol 1985;5:183–9.
28. *Halliwell B, Gutteridge JMC*. Free radicals in biology and medicine. 3. izd. New York: Oxford University Press; 2001, str. 22–4.
29. *Nathan C*. Specificity of a third kind: reactive oxygen and nitrogen intermediates in cell signaling. J Clin Invest 2003;111:769–78.
30. *Allen BS*. The role of leukodepletion in limiting ischemia/reperfusion damage in the heart, lung and lower extremity. Perfusion 2002;17: 11–22.
31. *Pincemail J*. Free radicals and antioxidants in human diseases U: Favier i sur. ur. Analysis of free radicals in biological systems. Basel: Birkhauser Verlag; 1995, str. 83–98.
32. *Book WM*. Carvedilol: a nonselective beta blocking agent with antioxidant properties. Congest Heart Fail 2002;8:173–7,190.
33. *Cuzzocrea S, Riley DP, Caputi AP, Salvemini D*. Antioxidant therapy: a new pharmacological approach in shock, inflammation, and ischemia/reperfusion injury. Pharmacol Rev 2001;53:135–59.
34. *Marczin N, El-Habashi N, Hoare GS, Bundy RE, Yacoub M*. Antioxidants in myocardial ischemia-reperfusion injury: therapeutic potential and basic mechanisms. Arch Biochem Biophys 2003;420:222–36.
35. *Ratych RE, Bulkley GB*. Free-radical-mediated postischemic reperfusion injury in the kidney. J Free Radic Biol Med 1986;2:311–9.
36. *Paller MS*. Free radical-mediated postischemic injury in renal transplantation. Ren Fail 1992;14:257–60.
37. *Plestina S, Gamulin S*. Kidney ischaemia-reperfusion injury and polyribosome structure. Nephron 2001;89:201–7.
38. *Cotelle N*. Role of flavonoids in oxidative stress. Curr Top Med Chem 2001;1:569–90.
39. *Barta E, Pechan I, Cornak V, Luknarova O, Rendekova V, Verchovodko P*. Protective effect of alpha-tocopherol and L-ascorbic acid against the ischemic-reperfusion injury in patients during open-heart surgery. Bratisl Lek Listy 1991;92:174–83.
40. *Dingchao H, Zhiduan Q, Liye H, Xiaodong F*. The protective effects of high-dose ascorbic acid on myocardium against reperfusion injury during and after cardiopulmonary bypass. Thorac Cardiovasc Surg 1994; 42:276–8.
41. *Lassnigg A, Punz A, Barker R i sur*. Influence of intravenous vitamin E supplementation in cardiac surgery on oxidative stress: a double-blinded, randomized, controlled study. Br J Anaesth 2003;90:148–54.
42. *Canbaz S, Duran E, Ege T, Sunar H, Cikirikcioglu M, Acipayam M*. The effects of intracoronary administration of vitamin E on myocardial ischemia-reperfusion injury during coronary artery surgery. Thorac Cardiovasc Surg 2003;51:57–61.
43. *Sochman J*. N-acetylcysteine in acute cardiology: 10 years later: what do we know and what would we like to know?! J Am Coll Cardiol 2002;39:1422–8.
44. *Polidori MC, Mecocci P, Frei B*. Plasma vitamin C levels are decreased and correlated with brain damage in patients with intracranial hemorrhage or head trauma. Stroke 2001;32:898–902.
45. *Cerwenka H, Bacher H, Werkgartner G i sur*. Antioxidant treatment during liver resection for alleviation of ischemia-reperfusion injury. Hepatogastroenterology. 1998;45:777–82.
46. *Bartels M, Biesalski HK, Engelhart K, Sendlhofer G, Rehak P, Nagel E*. Pilot study on the effect of parenteral vitamin E on ischemia and reperfusion induced liver injury: a double blind, randomized, placebo-controlled trial. Clin Nutr 2004;23:1360–70.
47. *Wijnen MH, Vader Hl, Van Den Wall Bake AW, Roumen RM*. Can renal dysfunction after infra-renal aortic aneurysm repair be modified by multi-antioxidant supplementation? J Cardiovasc Surg 2002;43:483–8.
48. *Wijnen MH, Vader HL, Roumen RM*. Multi-antioxidant supplementation does not prevent an increase in gut permeability after lower torso ischemia and reperfusion in humans. Eur Surg Res 2002;34:300–5.
49. *Novelli GP, Adembri C, Gandini E i sur*. Vitamin E protects human skeletal muscle from damage during surgical ischemia-reperfusion. Am J Surg 1997;173:206–9.
50. *Filis KA, Georgopoulos SE, Papas SC, Votteas V, Bastounis EA*. Therapeutic efficacy of flavonoids in oedema following reperfusion on acutely ischaemic legs. Int Angiol 1999;18:327–30.
51. *Strieter RM, Kunkel SL, Bone RC*. Role of tumor necrosis factor-alpha in disease states and inflammation. Crit Care Med 1993;21 (10 Suppl): S447–63.
52. *Ferrari R*. The role of TNF in cardiovascular disease. Pharmacol Res 1999;40:97–105.
53. *Donnahoo KK, Shames BD, Harken AH, Meldrum DR*. Review article: the role of tumor necrosis factor in renal ischemia-reperfusion injury. J Urol 1999;162:196–203.
54. *Furuichi K, Wada T, Yokoyama H, Kobayashi KI*. Role of cytokines and chemokines in renal ischemia-reperfusion injury. Drug News Perspect 2002;15:477–482.
55. *Thornton AJ, Strieter RM, Lindley I, Baggiolini M, Kunkel SL*. Cytokine-induced gene expression of a neutrophil chemotactic factor/IL-8 in human hepatocytes. J Immunol 1990;144:2609–13.
56. *Chang MS, McNinch J, Basu R, Simonet S*. Cloning and characterization of the human neutrophil-activating peptide (ENA-78) gene. J Biol Chem 1994;269:25277–82.
57. *Pober JS*. Warner-Lambert/Parke-Davis award lecture. Cytokine-mediated activation of vascular endothelium. Physiology and pathology. Am J Pathol 1988;133:426–33.
58. *Jaeschke H, Farhood A*. Neutrophil and Kupffer cell-induced oxidant stress and ischemia-reperfusion injury in rat liver. Am J Physiol 1991; 260:G355–62.
59. *Schulz R, Aker S, Belosjorow S, Heusch G*. TNFalpha in ischemia/reperfusion injury and heart failure. Basic Res Cardiol 2004;99:8–11.
60. *Meldrum DR*. Tumor necrosis factor in the heart. Am J Physiol 1998; 274:R577–95.
61. *Ding WX, Yin XM*. Dissection of the multiple mechanisms of TNF-alpha-induced apoptosis in liver injury. J Cell Mol Med 2004;8:445–54.
62. *Al-Mehdi AB, Fisher AB*. Invited editorial on »tumor necrosis factor-alpha in ischemia and reperfusion injury in rat lungs«. J Appl Physiol 1998;85:2003–4.
63. *Bhatia M, Moochhala S*. Role of inflammatory mediators in the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome. J Pathol 2004;202: 145–56.
64. *Chow CW, Herrera Abreu MT, Suzuki T, Downey GP*. Oxidative stress and acute lung injury. Am J Respir Cell Mol Biol 2003;29:427–31.
65. *Kovač Z, Gamulin S*. Upala – odgovor akutne faze. U: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z, ur. Patofiziologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2002, str. 507–14.
66. *Gabay C, Kushner I*. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. N Engl J Med 1999;340:448–54.
67. *Kovač Z, Gamulin S*. Sustavni upalni odgovor i višesustavno zatajenje organizma. U: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z, ur. Patofiziologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2002, str. 514–16.
68. *Abraham E, Wunderink R, Silverman H i sur*. Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor alpha in patients

with sepsis syndrome. A randomized, controlled, double-blind, multicenter clinical trial. TNF-alpha MAb Sepsis Study Group. JAMA 1995;273:934–41.
69. *Yoshidome H, kato A, Edwards MJ, Lentsch AB*. Interleukin-10 suppresses hepatic ischemia/reperfusion injury in mice: implications of a central role for nuclear factor kappaB. Hepatology 1999;30:203–8.
70. *Huber TS, Gaines GC, Welborn MB 3rd, Rosenberg JJ, Seeger JM, Moldawer LL*. Anticytokine therapies for acute inflammation and the systemic inflammatory response syndrome: IL-10 and ischemia/reperfusion injury as a new paradigm. Shock 2000;13:425–34.
71. *Ghosh S, May MJ, Kopp EB*. NF-kappaB and Rel proteins: evolutionarily conserved mediators of immune responses. Annu Rev Immunol 1998;16:225–60.
72. *Gamulin S*. Poremećaji vjesničkih molekula i putova. U: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z, ur. Patofiziologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2002;69–73.
73. *Yeh CH, Lin YM, Wu YC, Lin PJ*. Inhibition of NF-kappaB activation can attenuate ischemia/reperfusion-induced contractility impairment via decreasing cardiomyocytic proinflammatory gene up-regulation and matrix metalloproteinase expression. J Cardiovasc Pharmacol 2005;45: 301–9.
74. *Brown M, McGuinness M, Wright T i sur*. Cardiac-specific blockade of NF-škappaćB in cardiac pathophysiology: differences between acute and chronic stimuli in vivo. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2005; 289:H466–76.
75. *Luedde T, Assmus U, Wustefeld T i sur*. Deletion of IKK2 in hepatocytes does not sensitize these cells to TNF-induced apoptosis but protects from ischemia/reperfusion injury. J Clin Invest 2005;115:849–59.
76. *Souza DG, Vieira AT, Pinho V i sur*. NF-kappaB plays a major role during the systemic and local acute inflammatory response following intestinal reperfusion injury. Br J Pharmacol 2005;145:246–54.
77. *Acosta J, Qin X, Halperin J*. Complement and complement regulatory proteins as potential molecular targets for vascular diseases. Curr Pharm Des 2004;10:203–11.
78. *Zhou W, Farrar CA, Abe K i sur*. Predominant role for C5b-9 in renal ischemia/reperfusion injury. J Clin Invest. 2000;105:1363–71.
79. *Pemberton M, Anderson G, Vetvicka V, Justus DE, Ross GD*. Microvascular effects of complement blockade with soluble recombinant CR1 on ischemia/reperfusion injury of skeletal muscle. J Immunol 1993;150:5104–13.
80. *Murohara T, Guo JP, Delyani JA, Lefer AM*. Cardioprotective effects of selective inhibition of the two complement activation pathways in myocardial ischemia and reperfusion injury. Methods Find Exp Clin Pharmacol 1995;17:499–507.
81. *Collard CD, Montalto MC, Reenstra WR, Buras JA, Stahl GL*. Endothelial oxidative stress activates the lectin complement pathway: role of cytokeratin 1. Am J Pathol 2001;159:1045–54.
82. *Kilgore KS, Friedrichs GS, Homeister JW, Lucchesi BR*. The complement system in myocardial ischaemia/reperfusion injury. Cardiovasc Res 1994;28:437–44.
83. *Arumugam TV, Shiels IA, Woodruff TM, Granger DN, Taylor SM*. The role of the complement system in ischemia-reperfusion injury. Shock 2004;21:401–9.
84. *Arumugam TV, Shiels IA, Strachan AJ, Abbenante G, Fairlie DP, Taylor SM*. A small molecule C5a receptor antagonist protects kidneys from ischemia/reperfusion injury in rats. Kidney Int 2003;63:134–42.
85. *Arumugam TV, Woodruff TM, Stocks SZ i sur*. Protective effect of a human C5a receptor antagonist against hepatic ischaemia-reperfusion injury in rats. J Hepatol 2004;40:934–41.
86. *Woodruff TM, Arumugam TV, Shiels IA, Reid RC, Fairlie DP, Tylor SM*. Protective effects of a potent C5a receptor antagonist on experimental acute limb ischemia-reperfusion in rats. J Surg Res 2004;116:81–90.
87. *Arumugam TV, Shiels IA, Woodruff TM, Reid RC Fairlie DP, Tylor SM*. Protective effect of a new C5a receptor antagonist against ischemia-reperfusion injury in the rat small intestine. J Surg Res 2002; 103:260–7.
88. *de Zwaan C, Kleine AH, Diris JH i sur*. Continuous 48-h C1-inhibitor treatment, following reperfusion therapy, in patients with acute myocardial infarction. Eur Heart J 2002;23:1670–7.
89. *Patel MR, Granger CB*. Pexelizumab: a novel therapy for myocardial ischemia-reperfusion. Drugs Today 2005;41:165–70.
90. *Grace PA*. Ischaemia-reperfusion injury. Br J Surg 1994;81:637–47.
91. *Stewart DJ, Kubac G, Costello KB, Cernacek P*. Increased plasma endothelin-1 in the early hours of acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1991;18:38–43.
92. *Watanabe T, Suzuki N, Shimamoto N, Fujino M, Imada A*. Contribution of endogenous endothelin to the extension of myocardial infarct size in rats. Circ Res 1991;69:370–7.
93. *Kawamura E, Yamanaka N, Okamoto E, Tomoda F, Furukawa K*. Response of plasma and tissue endothelin-1 to liver ischemia and its implication in ischemia-reperfusion injury. Hepatology 1995;21:1138–43.
94. *Hur GM, Ryu YS, Yun HY i sur*. Hepatic ischemia/reperfusion in rats induces iNOS gene transcription by activation of NF-kappaB. Biochem Biophys Res Commun 1999;261:917–22.
95. *Scommotau S, Uhlmann D, Loffler BM, Breu V, Spiegel HU*. Involvement of endothelin/nitric oxide balance in hepatic ischemia/reperfusion injury. Langenbecks Arch Surg 1999;384:65–70.
96. *Koeppel TA, Thies JC, Schemmer P i sur*. Inhibition of nitric oxide synthesis in ischemia/reperfusion of the rat liver is followed by impairment of hepatic microvascular blood flow. J Hepatol 1997;27:163–9.
97. *Stephanou A*. Role of STAT-1 and STAT-3 in ischaemia/reperfusion injury. J Cell Mol Med 2004;8:519–25.
98. *Reed JC*. Apoptosis mechanisms: implications for cancer drug discovery. Oncology 2004;18 (13 Suppl 10):11–20.
99. *Thornberry NA, Lazebnik Y*. Caspases: enemies within. Science 1998; 281:1312–6.
100. *Philchenkov A*. Caspases: potential targets for regulating cell death. J Cell Mol Med 2004;8:432–44.
101. *Townsend PA, Scarabelli TM, Pasini E i sur*. Epigallocatechin-3-gallate inhibits STAT-1 activation and protects cardiac myocytes from ischemia/reperfusion-induced apoptosis. FASEB J 2004;18:1621–3.
102. *Force T, Kuida K, Namchuk M, Parang K, Kyriakis JM*. Inhibitors of protein kinase signaling pathways: emerging therapies for cardiovascular disease. Circulation 2004;109:1196–205.
103. *Murry CE, Jennings RB, Reimer KA*. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. Circulation 1986; 74:1124–36.
104. *Stenzel-Poore MP, Stevens SL, Xiong Z i sur*. Effect of ischaemic preconditioning on genomic response to cerebral ischaemia: similarity to neuroprotective strategies in hibernation and hypoxia-tolerant states. Lancet 2003;362:1028–37.
105. *Kersten JR, Schmeling TJ, Pagel PS, Gross GJ, Warltier DC*. Isoflurane mimics ischemic preconditioning via activation of K(ATP) channels: reduction of myocardial infarct size with an acute memory phase. Anesthesiology 1997;87:361–70.
106. *Pasupathy S, Homer-Vanniasinkam S*. Ischaemic preconditioning protects against ischaemia/reperfusion injury: emerging concepts. Eur J Vasc Endovasc Surg 2005;29:106–15.
107. *Bolli R, Becker L, Gross G i sur*. Myocardial protection at a crossroads: the need for translation into clinical therapy. Circ Res 2004; 95:125–34.

ULOGA GENSKIH ČIMBENIKA U ETIOPATOGENEZI PSORIJAZE

THE ROLE OF GENETIC FACTORS IN THE ETIOPATHOGENESIS OF PSORIASIS

MARIJA KAŠTELAN, LARISA PRPIĆ MASSARI*

Deskriptori: Psorijaza – genetika; Genetska predispozicija za bolest – genetika

Sažetak. Psorijaza je kronična bolest kože koju obilježava ubrzana proliferacija epidermisa izazvana imunosnom reakcijom na određeni epidermalni, dermalni ili cirkulirajući imunogeni peptid. Spoznaje o nasljeđivanju psorijaze unutar pojedinih obitelji upozorile su na važnost genskih čimbenika u patogenezi bolesti. Brojnim populacijskim istraživanjima utvrđena je povezanost psorijaze s genima sustava HLA razreda I i II smještenih na kraćem kraku kromosoma 6. Najveći rizik od nastanka bolesti nosi gen HLA-Cw*0602. Rezultati istraživanja polimorfizma gena HLA u psorijatičara hrvatske populacije također upućuju na važnost alela Cw*0602 u podložnosti za bolest. Do sada je u bazi podataka OMIM (Online Mendelian Inheritance in Men) navedeno osam genskih lokusa za psorijazu. Iako je povezanost psorijaze sa sustavom HLA nedvojbena, ipak se samo u nekih osoba koje nose alele podložne za bolest ona i razvije. Stoga se pretpostavlja da osim gena HLA neki drugi geni i pojedini čimbenici okoliša imaju ulogu u patogenezi psorijaze.

Descriptors: Psoriasis – Genetic predisposition to disease – genetics

Summary. Psoriasis is a chronic skin disease characterized by epidermal hyperproliferation that is probably mediated by an immunologic reaction to particular epidermal, dermal or circulating immunogenic peptide. The inheritance of psoriasis within some families suggests the importance of genetic factors in the pathogenesis of the disease. Population based studies revealed that psoriasis is associated with HLA genes class I and II located on the chromosome 6. The highest risk of developing psoriasis carries the HLA-Cw*0602 gene. The analysis of HLA polymorphism in Croatian patients also showed the importance of Cw*0602 allele in psoriasis susceptibility. Until now, eight different gene loci for psoriasis are mentioned in the OMIM (Online Mendelian Inheritance in Men) data base. Even though, the psoriasis association with HLA genes is doubtless, only some carriers of susceptible genes develop the disease. Therefore, some other genes except HLA genes as well as some environmental factors have a role in the pathogenesis of psoriasis.

Liječ Vjesn 2006;128:96–98

Psorijaza je kronična bolest kože koju obilježava ubrzana proliferacija epidermisa izazvana vjerojatno imunosnom reakcijom na do sada još nedovoljno poznati epidermalni, dermalni ili cirkulirajući imunogeni peptid.[1] Iako etiopatogeneza bolesti nije u cijelosti poznata, pretpostavlja se da psorijaza nastaje međusobnim isprepletanjem genskih i okolišnih čimbenika.[2]

Spoznaje o nasljeđivanju psorijaze unutar pojedinih obitelji upozorile su na važnost genskih čimbenika u patogenezi bolesti. Na temelju više obiteljskih studija predložen je u početku dominantan tip nasljeđivanja s penetracijom gena od 60%.[3] Međutim, Lomholt i sur. su na temelju opsežnog istraživanja cijele populacije Faroe otoka u Danskoj predložili multifaktorijsko nasljeđivanje psorijaze s međudjelovanjem genskih i okolišnih čimbenika u nastanku i tijeku bolesti.[4] Takav obrazac nasljeđivanja predložili su i drugi istraživači.[5] Brojne studije na jednojajčanim i dvojajčanim blizancima potvrdile su multifaktorijski obrazac nasljeđivanja psorijaze i upozorile na povezanost genskih čimbenika s tijekom i težinom bolesti. Naime, uočeno je da jednojajčani blizanci mnogo češće pokazuju sličan tijek bolesti i težinu kliničke slike nego dvojajčani blizanci.[6] Međutim, u samo 40–65% slučajeva oba jednojajčana blizanca imaju psorijazu, što upućuje na to da osim genskih, važnu ulogu u patogenezi psorijaze imaju i čimbenici okoline. Dakle, riječ je o poligenskom i multifaktorijskom obrascu nasljeđivanja, odnosno međudjelovanju genskih i okolišnih čimbenika u nastanku i tijeku bolesti.

Uloga gena HLA u nastanku psorijaze

Posljednjih godina otkriveni su brojni geni odgovorni za nastanak mnogih nasljednih bolesti. Na temelju ispitivanja haplotipova HLA u obiteljima s više bolesnih osoba pretpostavljeno je da je najmanje jedan, a možda i više HLA-udruženih gena uključeno u nastanak psorijaze.[7] Povezanost psorijaze s određenim antigenima HLA-razreda I i II upućuje na to da predočavanje peptida limfocitima T ima važnu ulogu u patogenezi bolesti.

Metodama molekularne genetike i brojnim populacijskim istraživanjima utvrđena je povezanost psorijaze s genima sustava HLA-razreda I i II smještenih na kraćem kraku kromosoma 6. Vrlo rano uočena je značajno viša učestalost antigena HLA-B17 i HLA-B31 u bolesnika sa psorijazom.[8] Potom je upozoreno da u bolesnika sa psorijazom antigen HLA-CW6 nosi najveći rizik od nastanka bolesti (relativni rizik od nastanka psorijaze u nosioca iznosi 10–20).[9] Analizom povezanosti antigena HLA-razreda I s dobi početka bolesti utvrđeno je da se bolesnici s nepustuloznom psorijazom mogu podijeliti u dvije skupine.[10] U prvoj skupini (psorijaza tipa I) bolest počinje u ranijoj životnoj dobi (prije 40. godine života), nasljeđuje se, težeg je tijeka i povezana je sa značajno većom učestalošću antigena HLA Cw6. U drugoj skupini bolesnika (psorijaza tipa II) bolest počinje u kasnijoj životnoj dobi (između 50–60. godine života), nije povezana s genima sustava HLA i javlja se sporadično.[11]

Molekularna istraživanja povezanosti alela razreda II sa psorijazom tipa I upozorila su na povećanu učestalost alela

* **Klinika za kožne i spolne bolesti Medicinskog fakulteta i KBC Rijeka** (doc. dr. sc. Marija Kaštelan, dr. med.; dr. sc. Larisa Prpić Massari, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. M. Kaštelan, Klinika za kožne i spolne bolesti Medicinskog fakulteta i KBC Rijeka; Krešimirova 42, 51 000 Rijeka. e-mail: marijakastelan@yahoo.com

Primljeno 26. srpnja 2005., prihvaćeno 11. siječnja 2006.

DRB1*0701 u bolesnika u usporedbi sa zdravom populacijom. Obiteljskim studijama utvrđena je povišena učestalost produženoga konzerviranog haplotipa EH 57.1 (Cw6-B57--DRB1*0701-DQA1*0201-DQB1*0303) u bolesnika sa psorijazom.[12] Pretpostavlja se da konzervirani haplotipovi predstavljaju selektivnu prednost u borbi protiv različitih uzročnika bolesti tijekom evolucije. Povezanost psorijaze s konzerviranim haplotipovima upućuje na ulogu gena HLA--razreda I i II u patogenezi bolesti. Naime, uočeno je da aleli DRB1* 0701 i DQB1* 0303 povećavaju podložnost bolesti isključivo u nazočnosti alela Cw6.[13] Stoga se smatra da je podložnost bolesti jače povezana s krajem razreda I (Cw6--B57) nego krajem razreda II (DRB1*0701-DQA1*0201--DQB1*0303) u konzerviranom haplotipu.

U Hrvatskoj je populaciji, također, istražena povezanost psorijaze sa sustavom HLA metodama molekularne genetike čime je prvi put pružen uvid u cjelovitu imunogenetsku sliku sustava HLA psorijatičara hrvatske populacije.[14,15] Rezultati istraživanja polimorfizma gena HLA-razreda I u psorijatičara hrvatske populacije upućuju ponajprije na ulogu alela Cw*0602 u podložnosti za bolest, napose tipa I. Taj je alel povezan s dobi početka bolesti kao i s obiteljskom anamnezom psorijaze.[14] Rezultati istraživanja polimorfizma gena HLA-razreda II u naših psorijatičara pokazuju da je na lokusu DRB1 visoko podložni alel DRB1*0701, a na lokusu DQ aleli DQA1*0201 i DQB1*0201. U hrvatskih psorijatičara tipa I otkrivena je također statistički značajno viša učestalost produženog haplotipa EH-57.2 (Cw6-B57-DRB1*0701--DQA1*0201-DQB1*0201).[15] Isto je tako statistički značajno viša učestalost svih alela koji čine taj produženi haplotip.

Sljedeća istraživanja upozorila su na ulogu alanina na poziciji 73 (Ala-73) u pojedinim alelima C-lokusa. Naime, u psorijatičara je utvrđena povećana učestalost Ala-73 u regiji koja kodira *a*1-podjedinice molekula Cw6 i Cw7.[16] Smatra se da je ta aminokiselina bitna za oblikovanje vezne pukotine, a prema tome i za vezanje antigenog peptida i njegovo predočavanje T-limfocitima. Stoga se pretpostavlja da Ala-73 nosi povećan rizik od nastanka psorijaze.[17]

Psorijaza je jedinstven primjer povezanosti jedne autoimune bolesti s genima razreda I sustava HLA-C.[18] Naime, smatra se da upravo specifična kombinacija gena HLA omogućava predočavanje određenog antigena T-limfocitima, što za posljedicu ima prijelaz genotipske u fenotipsku psorijazu. Također, pojedini haplotipovi ili geni mogu odrediti oblik i tijek bolesti te njezinu prognozu. Tako je u bolesnika s kapljičastom psorijazom gen Cw6 nazočan u većine oboljelih,[19] dok je u bolesnika sa psorijatičnim spondilartritisom i pustuloznom psorijazom uočena značajna povezanost s antigenom HLA-B27.[20] Nadalje, određeni aleli HLA imaju zaštitnu ulogu u nastanku bolesti te se tako tumači veoma rijetka pojava psorijaze u američkih Indijanaca i Eskima, a relativno česta u skandinavskoj populaciji.[21]

Uloga drugih ne-HLA gena u nastanku psorijaze

Sustav MHC, osim gena HLA, sadržava i gene koji kodiraju neke komponente komplementa (C2, C4 i BF), TNF te prijenosne molekule TAP1 i TAP2. Istraživanja povezanosti psorijaze s genima komplementa upozorila su na značajno veću učestalost alela C2*2, BF*S i C4*A6 u bolesnika nego u kontroli.[22] Budući da se ti aleli nalaze u neravnoteži udruživanja s alelima HLA, njihova povećana učestalost vjerojatno je rezultat neravnoteže udruživanja.

Istraživanja povezanosti gena za TAP1 i TAP2 sa psorijazom upozorila su na povećanu učestalost alela TAP1*0101 u bolesnika, dok povezanost s alelima TAP2 nije utvrđena.[23] Studije o ulozi gena za TNF u patogenezi psorijaze pokazale su kod bolesnika postojanje mutacije u promotorskoj regiji gena na poziciji 238 te se smatra da taj gen, ili neki drugi u neravnoteži udruživanja s njim, nosi povećanu podložnost za nastanak psorijaze.[24]

Posljednjih godina, metodama molekularne genetike, otkriveni su brojni geni odgovorni za nastanak mnogih nasljednih bolesti. Istim metodama nastojao se utvrditi i položaj gena za psorijazu unutar ljudskoga genoma. Tako je u neposrednoj blizini lokusa HLA-C otkriven gen S uključen u proces diferencijacije keratinocita.[25] Zbog jake povezanosti bolesti s Cw6 i izravne blizine novoga gena S tom lokusu pretpostavljeno je da on možda ima ulogu u patogenezi psorijaze. Razmišljalo se i o povezanosti s genima smještenim na dugom kraku kromosoma 1 koji su također uključeni u diferencijaciju epidermalnih stanica. Naime, uočena povećana ekspresija njihovih produkata u psorijatičnoj koži upućuje na moguću ulogu tih gena u podložnosti bolesti.[26]

Neke studije upozorile su na ulogu gena terminalnog kraja dugog kraka kromosoma 17 u patogenezi psorijaze.[27] Međutim, u gotovo svim ispitivanim obiteljima nije utvrđena povezanost s HLA-Cw6, a i brojni drugi radovi nisu utvrdili povezanost psorijaze s genom na kromosomu 17.[28,29] Sljedeća grupa istraživača upozorila je na mogući smještaj patogenoga gena na kromosomu 4q, 16q i 20p.[40,41] Zanimljivo je da ista regija na kromosomu 16q pokazuje povezanost s Crohnovom bolešću, za koju se zna da je češća u psorijatičara nego u zdravoj populaciji.[30,31]

Do sada je u bazi podataka OMIM (Online Mendelian Inheritance in Men) navedeno osam genskih lokusa za psorijazu: PSORS1 (kromosom 6p21), PSORS2 (kromosom 17q 24-25), PSORS3 (kromosom 4q34), PSORS 4 (1q 21), PSORS 5 (3q21), PSORS 6 (19p13) i drugi.[32–34] Ti podaci govore u prilog da je psorijaza genetski heterogena bolest i da vjerojatno postoje intereakcije između pojedinih genskih lokusa. Moguće je da neki od tih gena sudjeluju i u nastanku drugih autoimunih bolesti; tako je gen na kromosomu 17q 24 važan i u razvoju reumatoidnog artritisa.

Zaključno, psorijaza se danas smatra poligenskom bolešću posredovanom limfocitima T. Iako je povezanost psorijaze sa sustavom HLA nedvojbena, ipak se samo u nekih osoba koje nose alele podložne za bolest ona i razvije. Stoga se pretpostavlja da osim gena HLA neki drugi geni i pojedini čimbenici okoliša imaju ulogu u patogenezi psorijaze, što je pokazano i za mnoge druge autoimune bolesti, kao IDDM, reumatoidni artritis, multiplu sklerozu i celijakiju.[35–37] Saznanja dobivena spomenutim istraživanjima zasigurno će imati važnu ulogu ne samo u dijagnostici nego i u prognozi bolesti te specifičnom pristupu liječenju pojedinih bolesnika.

LITERATURA

1. *Barker JNWN.* The pathophysiology of psoriasis. Lancet 1991;338: 227–31.
2. *Henseler T.* The genetics of psoriasis. J Am Acad Dermatol 1997; 37:1–11.
3. *Abele DC, Dobson RL, Graham JB.* Heredity and psoriasis. Study of a large family. Arch Dermatol 1963;88:38–47.
4. *Brandrup F, Hauge M, Henningsen J i sur.* Psoriasis in an unselected series of twins. Arch Dermatol 1978;114:874–8.
5. *Watson W, Cann HM, Farber EM, Nall ML.* The genetics of psoriasis. Arch Dermatol 1972;105:197–207.
6. *Brandrup F.* Psoriasis in monozygotic twins: Variations in expression as individuals with identical genetic constitution. Acta Dermatol Venereol 1982;62:229–31.

7. *Suarez Almazor ME, Russell AS.* The genetics of psoriasis. Haplotype sharing in siblings with the disease. Arch Dermatol 1990;126:1040–2.
8. *Brenner W, Gschnait F, Mayr WR.* HLA B13, B17, B37 and Cw6 in psoriasis vulgaris: association with the age of onset. Arch Dermatol Res 1978;262:337–9.
9. *Tiilikainen A, Lassus A, Karvonen J i sur.* Psoriasis and HLA Cw6. Br J Dermatol 1980;102:179–84.
10. *Henseler T, Christophers E.* Psoriasis of early and late onset: characterisation of two types of psoriasis vulgaris. J Am Acad Dermatol 1985; 13:450–6
11. *Christopher E, Henseler T.* Psoriasis type I and II as subtypes of nonpustular psoriasis. Semin Dermatol 1992;11:261–6.
12. *Schmidt-Egenolf M, Eiermann TH, Boehncke WH i sur.* Familial juvenile onset psoriasis is associated with the human leukocyte antigens HLA class I side of the extended haplotype Cw6-B57-DRB1*0701--DQA1*02021-DQB1*0303: a population and family based study. J Invest Dermatol 1996;106:711–4.
13. *Jenisch S, Henseler T, Wetphal E i sur.* HLA DQ9 (DQB1*0303) increases susceptibility to type I psoriasis in multiplex families, but only in the presence of HLA-Cw6. J Invest Dermatol 1995;104:629
14. *Kaštelan M, Gruber F, Čečuk E i sur.* Analysis of HLA antigens in Croatian patients with psoriasis. Acta Derm Venereol 2000;suppl211:12–3.
15. *Kaštelan M, Gruber F, Čečuk-Jeličić E i sur.* A new haplotype Cw*0602--B57-DRB1* 0701-DQA1-0201-DQB1*0201 associated with psoriasis in the Croatian population. Clin Exp Dermatol 2003;28:200–2.
16. *Asahina A, Akazaki S, Nakagawa H i sur.* Specific nucleotide sequence of HLA-C is strongly associated with psoriasis vulgaris. J Invest Dermatol 1991;97:254–8
17. *Ikaheimo I, Silvennoinen-Kassinene S, Karvonen J i sur.* Alanin at position 73 of HLA-C is associated with psoriasis vulgaris in Finland. Br J Dermatol 1994;131:257–9
18. *Gudjonsson JE, Johnston A, Sigmundsdottir H, Valdimarsson H.* Immunopathogenetic mechanism in psoriasis. Clin Exp Immunol 2004; 135:1–8.
19. *Mallon E, Bunce M, Savoie H i sur*. HLA-C and guttate psoriasis. Br J Dermatol 2001;143:1177–82.
20. *Scholz S, Albert E.* Immunogenetic aspects of juvenile chronic arthritis. Rheumatol Europe 1994;23:92–4.
21. *Svejgaard A, Staub-Nielsen L, Svejgaard E i sur.* HL-A in psoriasis vulgaris and in pustular psoriasis: population and family studies. Br J Dermatol 1974;91:145–53.
22. *Dewald G, Lange CE, Schmeel E i sur.* HLA linked complement polymorphisms (C2, BF) in psoriasis. Arch Dermatol Res 1983;275: 301–4.
23. *Hohler T, Weinmann A, Schneider PM i sur.* TAP-polymorphisms in juvenile onset psoriasis and psoriatic arthritis. Hum Immunol 1996;51: 49–54
24. *Hohler T, Kruger A, Schneider PM i sur.* A TNF-α promoter polymorphism is associated with juvenile onset psoriasis and psoriatic arthritis. J Invest Dermatol 1997;109:562–5.
25. *Zhou J, Chaplin DD.* Identification in the HLA class I region of a gene expressed late in keratinocyte differentiation. Proc Natl Acad Sci USA 1993;90:9470–4.
26. *Hardas BD, Zhao XP, Zhang J i sur.* Assignment of psoriasin to human chromosomal band 1q21: coordinate overexpression of clustered genes in psoriasis. J Invest Dermatol 1996;106:753–8.
27. *Tomfohrde J, Silverman A, Barnes R i sur.* Gene for familial psoriasis susceptibility mapped to the distal end of human chromosome 17q. Science 1994;264:1141–5.
28. *Burden AD, Javed S, Hodgins M i sur.* Linkage to chromosome 6p and exclusion of chromosome 17q in familial psoriasis in Scotland. Br J Dermatol 1996;135:827–30.
29. *Matthews D, Fry L, Powles A i sur.* Evidence that a locus for familial psoriasis maps to chromosome 4q. Nat Genet 1996;14:231–3.
30. *Nair RP, Henseler T, Jenisch S i sur*. Evidence for two psoriasis susceptibility loci (HLA and 17q) and two novel candidate region (16q and 20p) by genome wide-scan. Hum Mol Genet 1997;6:1349–56.
31. *Hugot JP, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C i sur.* Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. Nature 1996; 379:821–3.
32. *Weal CD, Clough RL, Barber RC i sur.* Identification of a novel psoriasis susceptibility locus at 1p and evidence of epistasis between PSORS 1 and candidate loci. J Med Genet 2001;38:7–13.
33. *Enlund F, Samuelsson L, Enerback C i sur*. Analysis of three suggested psoriasis susceptibility loci in a large Swedish set of families: confirmation of linkage to chromosome 6p (HLA) and to17 q but not to 4q. Hum Hered 1999;49:2–6.
34. *Matthews D, Fry L, Powles A i sur.* Evidence that a locus for familial psoriasis maps to chromosome 4q. Nat Genet 1996;14:231–3.
35. *Arari T, Michalski JP, McCombs CC i sur.* T cell receptor gamma gene polymorphisms and class II human lymphocyte antigen genotypes in patients with celiac disease from the west of Ireland. Am J Med Sci 1995;309:171–8.
36. *Brennan P, Hajeer A, Ong KR i sur*. Allelic markers close to prolactine are asociated with HLA-DRB1 susceptibility allleles among women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1997;40:1383–6.
37. *Heward J, Gough SCL.* Genetic susceptibility to the development of autoimmune disesase. Clin Sci 1997;93:479–91.

* * *

Vijesti
News

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

raspisuje

NATJEČAJ

za odličja i priznanja Hrvatskoga liječničkog zbora u 2006. godini

Na temelju Pravilnika o odličjima i priznanjima Hrvatskoga liječničkog zbora, usvojenog 20. rujna 2005. godine, prijedlozi podružnica i stručnih društava Hrvatskoga liječničkog zbora za odličja i priznanja Zbora dostavljaju se Glavnom odboru HLZ-a, Povjerenstvu za odličja i priznanja najkasnije do 31. listopada 2006. godine, s ispunjenim upitnikom za predlaganja odličja. Kasnije pristigli i nepotpuni prijedlozi neće se uzeti u razmatranje.

Odličja i priznanja bit će prihvaćena i objavljena na 115. redovitoj godišnjoj skupštini Hrvatskoga liječničkog zbora 26. veljače 2007. godine.

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

ALTERNATIVE HORMONSKOMU LIJEČENJU U POSTMENOPAUZI

HT ALTERNATIVES IN POSTMENOPAUSE

IVAN FISTONIĆ, TOMISLAV ČANIĆ, ŽELJKO DUIĆ, MARINA FISTONIĆ, SREĆKO CIGLAR*

Deskriptori: Postmenopauza; Hormonsko nadomjesno liječenje – neželjeni učinci; Komplementarno liječenje

Sažetak. Usprkos činjenici da se kombinacija hormonskog liječenja provođenog u studiji Women's Health Initiative (WHI) ne rabi globalno, a ciljna populacija je, zbog dobi, u povišenom riziku *per se,* objavljeni rezultati zabrinuli su ne samo korisnice hormonskog liječenja (HL) u postmenopauzi već i one koji terapiju propisuju. Povišeni rizik od raka, moždanog udara i koronarne bolesti, koji se povezuje s dugotrajnom primjenom HL, naglo je umanjio broj korisnica estrogenske ili kombinirane estrogensko-progestagenske terapije. Stoga su i vodeće svjetske udruge za menopauzu preporučile individualni pristup u liječenju te uporabu nižih doza. Rezultati nedavno objavljenih istraživanja o utjecaju hormonskog liječenja u postmenopauzi na zdravlje potakli su interes za nehormonske mogućnosti u liječenju i prevenciji klimakterijskih smetnji i bolesti. Ovaj pregledni članak ne navodi samo mandatorno alternativne preskripcijske i nepreskripcijske terapijske mogućnosti, već ih i evaluira temeljem efekata dokazanih rezultatima objavljenih randomiziranih kontrolnih studija.

Descriptors: Postmenopause; Hormone replacement therapy – adverse effects; Complementary therapies

Summary. Despite the fact that hormonal combination used in huge Wpmen's Health Initiative (WHI) is not common all over the world, and treated population is, because of age, in risk *per se,* study results have consternated not only lay users, but prescribers too. Namely, increased cancer, stroke and coronary heart disease risk associated with long term use of postmenopausal hormone therapy (HT) have rapidly declined the number of women treated with HT (either estrogen alone or estrogen plus progestogen). Considering recent position statements from leading organizations dealing with menopause, individualization of therapy and lower dosage HT becomes the state of the art. Not only WHI, but also results of other studies published during past few years, have induced curiosity for non-estrogen containing treatments in climacteric medicine. This review shows not only mandatory list of possibilities, but also emphasises which of the alternative and complementary treatments are evidence based regarding published randomized controlled trials.

Liječ Vjesn 2006;128:99–104

Posljedice objave rezultata studije Inicijativa za žensko zdravlje (*Women's Health Initiative*,WHI)[1] neprijeporne su i važne. Informacija o prevazi rizika koji nadmašuju dobrobit uporabom istraživane hormonske kombinacije (0,625 mg konjugiranoga konjskog estrogena; *conjugated equine estrogen,* CEE i 2,5 mg medroksiprogesteron acetata, MPA) glasno je odjeknula u krugu korisnica. Neke su odjednom prekinule hormonsko liječenje (*hormone therapy,* HT), a druge su to učinile nakon sumnje i nevjerice onih koji su terapiju propisivali. Sjevernoamerički podaci pokazuju značajno manji broj korisnica HT nakon objave WHI studije.[2] Nakon sustavnog prirasta tijekom godina, hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) doseglo je svoj povijesni vrhunac u SAD-u 2001. godine s 91 milijun propisanih ciklusa. Taj se broj, međutim, 2003. godine smanjio na 57 milijuna.[3] Pet mjeseci nakon prvog WHI izvješća broj korisnica estrogensko-progestagenskih kombinacija (EPT) smanjio se za 46%. To je zaključak istraživanja[4] koje je procijenilo razliku u prevalenciji korisnica EPT (N=169.586) do lipnja 2002. g. (14,6%) i stanja u prosincu iste godine (7,9%). Istodobno je uporaba estrogenskih pripravaka (ET) pala za 28% (od 12,6% na 9,1%). Znakovit je i pad broja korisnica viših doza CEE (0,625 mg) za 43,7%. Suprotno, broj korisnica nižih doza povećao se za 5,8%, što je vjerojatna posljedica preporuka krovnih svjetskih udruga za menopauzu (*International Menopause Society*, IMS; *European Menopause and Andropause Society*, EMAS; *North American Menopause Society*, NAMS) te američke Uprave za hranu i lijekove (*Food and Drug Administration,* FDA).

Simptomatologija i promjene koje žena osjeća u perimenopauzi i postmenopauzi sigurno mijenjaju svakodnevicu te mogu značajno utjecati na njezinu percepciju kakvoće življenja. Uz psihosocijalne činitelje koji moderiraju taj osjećaj, nedostatak estrogena je odgovoran bar za dio smetnji koje žena navodi. Estrogen uspješno reducira vazomotornu i urogenitalnu problematiku, prevenira osteoporozu, a možda i koronarnu bolest.[5] Neovisno o navedenim dobrobitima, hormonsku terapiju ne prihvaća velik broj onih u kojih sumnja u neizvjestan ishod umanjuje težnju za prevladavanjem novonastale situacije. Zabrinutost korisnica hormonskoga nadomjesnog liječenja često je vezana uz bojazan od pojave raka dojke,[6,7] koji se zapravo u dvije trećine bolesnica (u

* **Ginekološka ordinacija, Zagreb** (dr. sc. Ivan Fistonić, dr. med.); **Klinika za ginekologiju i porodništvo Kliničke bolnice Merkur, Zagreb** (dr. sc. Tomislav Čanić, dr. med.; dr. sc. Željko Duić, dr. med.; prof. dr. sc. Srećko Ciglar, dr. med.); **Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (Marina Fistonić, cand. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Ivan Fistonić, Preradovićeva 10, Zagreb. e-mail: ivan.fistonic@zg.htnet.hr

Primljeno 7. ožujka 2005., prihvaćeno 24. studenoga 2005.

zapadnom svijetu) javlja u postmenopauzalnom periodu. Uobičajena je pojava da nakon dijagnoze maligne bolesti dojke većina žena prekida hormonsku terapiju. Usprkos mogućoj izraženoj simptomatologiji, posljedici manjka estrogena, rijetka će se žena, koja je preboljela rak dojke, odlučiti na hormonsku supstituciju. Sumnja u moguću stimulaciju okultnih žarišta ili mikrometastaza te pojave tumora u drugoj dojci dovoljan su razlog nesklonosti prema hormonskom liječenju. Latentna kancerofobija u populaciji korisnica HT dodatno je stimulirana senzacionalističkim načinom na koji su mediji popratili rezultate nedavno završenih istraživanja (WHI, Million Women Study[58]). Stoga diskusija s potencijalnom korisnicom hormonske terapije, u perimenopauzi ili postmenopauzi, mora uključiti komentar saznanja koja sadržavaju informaciju temeljenu na dokazima izvedenim iz nasumičnih kliničkih istraživanja kontroliranih placebom s jedne te mogućnosti alternative s druge strane. U novonastalim okolnostima razjašnjenje perspektive i izbor prave strategije velik su izazov za svakoga tko se pokušava ozbiljno baviti menopauzalnom medicinom.[8]

Iako je estrogen najučinkovitiji u tretmanu menopauzalne simptomatologije,[9] činjenice su neumoljive: strah induciran »komentarom« medija rezultirao je padom potrošnje pripravaka koji se rabe pod sintagmom »hormonsko nadomjesno liječenje«. Stvoren je prostor za lansiranje neestrogenskih metoda tretmana postmenopauzalnih smetnji i prevenciju kroničnih poremećaja karakterističnih za klimakterij. Izbor strategije može biti trosmjeran: (1) alternativna i komplementarna terapija, (2) farmakološke intervencije te (3) modifikacija načina života.

Valovi vrućine

Vječni broj 1 na top-listi menopauzalnih simptoma i dalje je val vrućine. On je također prvi razlog zbog kojeg će perimenopauzalna žena tražiti medicinsku pomoć ili sama istraživati na slobodnom tržištu alternativnih pripravaka i metoda. Zato je rasprava o ne-estrogenskim mogućnostima u liječenju vazomotornih smetnji i efektu placeba, najatraktivnija.

Ozbiljan pristup liječenju vazomotornih tegoba uključuje iscrpnu informaciju o frekvenciji i izraženosti valova vrućine te njihov utjecaj na osobnu percepciju kvalitete življenja. S obzirom na to da su stavovi žena različiti, liječenju su sklone samo one kojima simptomatologija značajno umanjuje osjećaj dobrobiti. Naime, neke žele samo ublažavanje, a druge potpuni nestanak smetnji.

Izraženost i pojavnost valova vrućine varira u populacijama raznih dijelova svijeta sugerirajući kulturalnu posebnost te socioekonomske i nasljedne različnosti. Činjenica je da samo 10–20% Azijki, u usporedbi sa 70–80% žena Zapada, pati od valova vrućine, a incidencija nekih malignoma reproduktivnog sustava niža je u Azijki.[10] Hipoteza koja objašnjava navedenu razliku proizlazi iz pretpostavke da izoflavoni, tradicionalni sastojak dalekoistočne prehrane, selektivno stimuliraju estrogenske receptore te, dugotrajnom primjenom, značajno utječu na efekte hormonskih promjena u perimenopauzi.[11] Nepotrebno je iznova elaborirati potenciju estrogena[9] kao suvremenoga terapijskog standarda u liječenju menopauzalne simptomatologije (valovi vrućine, noćna znojenja, suhoća rodnice), ali je potrebno, u svjetlu novonastalih odnosa, obrazložiti i procijeniti efekte alternativnih mogućnosti. To je osobito vrijedno kad je simptomatologija osrednja ili blaga.[12,13]

Nepreskripcijske mogućnosti

Nepreskripcijski pripravci široko su dostupni. Kategorizirani su kao »dodaci prehrani« te ne podliježu procesu registracije koji prolaze lijekovi. Drugim riječima, dokaz efikasnosti i sigurnosti nije potreban prije puštanja u prodaju.

Izoflavoni (*genistein, daidzein, glicitin*), kumestan i lignani, zapravo su polifenoli s hormonskim i nehormonskim značajkama. Poznatiji su kao fitoestrogeni, iako ih zbog njihovih karakteristika za vezanje na estrogenske receptore neki radije nazivaju »fito-SERM«-ovima (SERM's, *selective estrogen receptor modulators*; engl. selektivni modulatori estrogenskih receptora). Naime, izoflavoni se bolje vežu za estrogenski receptor β nego estrogenski receptor α,[14] ali je afinitet vezanja samo 35% od onoga koji pokazuje estradiol.[15] Izoflavoni uz estrogenske pokazuju i antiestrogenske karakteristike. Dva najčešća izvora izoflavona, koji se komercijalno distribuiraju, jesu soja i crvena djetelina. Nažalost, studije koje istražuju utjecaj izoflavona na vazomotorne tegobe nisu ujednačene. One se razlikuju po obliku pripravka (npr. sojino brašno, napitak, ekstrakt), izvoru (soja, crvena djetelina), dozi (34–134 mg na dan), dužini studije, broju uključenih ispitanica itd. Stoga je teško postaviti kriterije za dobru metaanalitiku. Primjerice, noviji pregled[16] analizira 25 studija koje istražuju utjecaj fitoestrogena na vazomotorne simptome. Uključene su samo randomizirane kontrolirane studije (RCT), a ukupni broj sudionica bio je 2.348. Nakon primjene dodatnih kriterija isključivosti 11 studija bilo je negativno, a samo su tri pokazale veći utjecaj na redukciju simptomatologije nego placebo. Crvena djetelina (*Trifolium pratense*) također sadržava visoke doze daidzeina i genisteina. Do sada je objavljeno pet studija koje istražuju mogućnosti ekstrakta crvene djeteline (*Promensil®*) u suzbijanju vazomotornih smetnji (N=500). Dvije pokazuju poboljšanje, a tri su bez efekta u odnosu na placebo.

Onaj tko zaključuje na temelju citiranog Krebsova[16] istraživanja, mora znati da samo 30%–50% žena konvergira daidzein iz izoflavona u metabolit pod nazivom equol.[17] Equol je nesteroid s estrogenskim efektom[18] pa stupanj redukcije vazomotorne problematike možda ovisi o mogućnosti konverzije.[19] Postoje i određeni metodološki propusti: nije analizirana neengleska literatura, negativne studije nisu postigle značajne otklone od medijana (*effect size*), uspoređivana je učinkovitost različitih doza u različitim periodima trajanja studija itd.

Cimicifuga racemosa (engl. *black cohosh*) jest biljka s dugotrajnom tradicijom uporabe. Ekstrakt korijena sadržava triterpenske glikozide čiji je precizni mehanizam djelovanja u ljudskom organizmu nepoznat. Do sada su objavljene samo tri randomizirane dvostruko slijepe studije kontrolirane placebom koje su usporedile djelotvornost ekstrakta C. racemosae s estrogenom. Jedna[20] nije pokazala signifikantni odmak od placeba u redukciji valova vrućine, ali je pokazala uspješan efekt na parametre koštane izgradnje, proliferaciju vaginalnog epitela, visok indeks specifične Menopause Rating Scale (MRS), bez utjecaja na endometrij. U druge[21] je broj epizoda noćnog znojenja bio značajno smanjen, a u treće[22] je (N=80) ekstrakt C. racemosae (*Remifemin®, Refemin®*) bio učinkovitiji nego CEE (0,625 mg) ili placebo u poboljšanju Kuppermanova indeksa i umnažanju superficijalnog sloja vaginalnog epitela.

U jedinoj RCT[23] koja analizira mogućnosti kineske anđelike (*dong quai*) u redukciji vazomotornih tegoba, ekstrakt ove biljke nije pokazao značajniji odmak od placeba (25%–35%).

Rijetke studije koje su uspoređivale efekte ekstrakta jaglaca, ginsenga i »mješavine kineskih biljaka« na frekvenciju i izraženost valova vrućine, pokazale su bolju učinkovitost placeba.

Vitamin E (800 IU sukcinata na dan) u 120 žena koje su preboljele rak dojke, nakon četiri tjedna primjene, pokazuje statistički značajnu prednost pred placebom, ali je efekt minimalan (jedan val vrućine manje po osobi na dan).[24]

Progesteronske kreme, derivirane iz gomolja slatkoga meksičkog krumpira (*wild yam*) ili soje, sadržavaju prekursore (*disogenin*) koje ljudski organizam ne može metabolizirati u progesteron. Zato se moraju dodati tzv. USP aditivi da bi progesteronska krema bila farmakološki aktivna. Od tri RCT jedna je pozitivna,[25] a dvije su negativne.[26,27] Nema dokaza da površinska primjena progesterona štiti od hiperplazije endometrija.[12]

Analizom dviju RCT sa zanemarivim brojem sudionica (24, odnosno 15) manje poboljšanje pokazuju ispitanice nakon seansi akupunkture (konvencionalnom metodom ili elektrostimulacijom aku-točaka),[28] dok magnetna terapija (primijenjena na akupunkturna mjesta) nije pokazala rezultate u tretmanu valova vrućine.[29]

Preskripcijske mogućnosti

Iako je zaštita endometrija osnovna indikacija za primjenu gestagena u perimenopauzi i postmenopauzi,[30] oni, i kao izdvojena medikacija, djelotvorno uklanjaju vazomotorne tegobe.[31] Medroksiprogesteron acetat i megestrol acetat pokazuju učinkovitost sličnu estrogenu s oko 80% vazomotorne redukcije. Noretisteron acetat, zbog svoje ubrzane metabolizacije k estrogenskim oblicima, također pokazuje dobru djelotvornost.

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (*selective serotonin reuptake inhibitors,* SSRI) učinkovitiji su od placeba. Njihova akcija u smjeru umanjivanja vazomotorne simptomatologije čak je brža (1–2 tjedna) nego učinkovitost za osnovnu indikaciju, depresiju (6 tjedana).[32] *Venlafaksin*[33] (75 mg/dan) umanjuje pojavnost valova vrućine za 37% (placebo 27%), potencijal *fluoksetina*[34] (20 mg/dan) jest 50% (placebo 36%), a *paroksetina*[35] (12,5 ili 25 mg/dan) 63% (placebo 38%). Ipak, u navedenim istraživanjima, kriteriji za odabir ispitanica nisu slijedili preporuke FDA koja za uključenje u studiju tolerira samo one s izraženom simptomatologijom (najmanje 7 valova vrućine na dan). Dodatnu pozornost propisivača izazivaju podaci o umnažanju suicidalnih namjera u vulnerabilnih depresivnih pacijentica koje rabe SSRI.[36] Nužna je suradnja sa psihijatrom.

Antikonvulziv *gabapentin* rabi se u liječenju epilepsije i postherpetičke neuralgije. Loprinzi i dr.[37] primijenili su gabapentin (*Neurontin®*) u dnevnoj dozi od 3x300 mg u perimenopauzalnih žena sa 7 i više valova vrućine na dan. Nakon 12 tjedana dnevna frekvencija se smanjila za 45% (placebo 29%). Ipak, preporučuje se početna doza od 100 mg/dan, pogotovo u starijih osoba, zbog mogućih nuspojava (nemir, glavobolja, periferni edem).

Antihipertenzivi su također testirani kao alternativni nehormonski pripravci za liječenje vazomotornih smetnji. *Klonidin* (dvije starije RCT s 10 i 29 sudionica)[38,39] može dati pozitivne efekte i smanjiti učestalost i jakost valova vrućine za 46% i 80%. Podaci o malom uzorku i velikom broju mogućih nuspojava (suhoća sluznica, opstipacija, alergijska reakcija na naljepak itd.) te kontraindikacija (hipotenzija, bradikardija, aritmija) znatno umanjuju indikacijski prozor. Metildopa[40] postiže pozitivan efekt sa 65% redukcije (placebo 38%), ali su primjedbe gotovo identične.

Prošlostoljetne studije spominju već pomalo zaboravljeni sedativ baziran na fenobarbitalu kao uspješnu mogućnost za suzbijanje vazomotornih tegoba (*Bellergal®* 60%; placebo 22%).[41]

Modifikacija načina života

U pacijentica s osrednje i blago izraženom simptomatologijom vrijedno je sugerirati promjene životnog stila, posebice kako spriječiti rizike i utjecaj okoline. S obzirom na to da valovi vrućine mogu biti inducirani čak i manjim povišenjem tjelesne topline,[42] razumno je preduhitriti onaj poticaj koji svaka žena individualno poznaje. Izbjegavanje začinjene hrane i vrućih napitaka, prigodna odjeća i obuća te umjetno hlađenje, može biti odlučujuće u prevenciji izbijanja vala vrućine.

Američka epidemiološka SWAN studija (*Study of Women's Health Across the Nation*)[43] zaključuje o nizu utjecaja koji mogu moderirati (i na koje se može djelovati) pojavnost i intenzitet valova vrućine. Tjelesno aktivnije žene navode manje izražene i rjeđe valove vrućine. Dosadašnja teza o povišenim vrijednostima estrogena koji se aromatizira u masnom tkivu nije potvrđena. Suprotno, žene višeg indeksa tjelesne mase (*body mass index,* BMI) od 27 kg/m^2 pate od izraženijih i češćih valova vrućine nego one čiji je BMI manji od 24,9 kg/m^2, a povišen rizik od učestalosti i jačine valova vrućine zabilježen je u uživateljica nikotina.[44] Nizak socioekonomski status obrnuto je proporcionalan riziku od valova vrućine (SWAN studija).

Tehnike relaksacije mogu značajno ublažiti simptome. Usporeno, kontrolirano, dijafragmatsko disanje može reducirati pojavnost valova vrućine za 50%,[45] dok masaža stopala nije pokazala značajnu razliku u odnosu na bazalnu frekvenciju.[46] Iako nije dokazano kontroliranim istraživanjima, mnoge žene navode manju pojavnost valova vrućine kada rabe druge tehnike relaksacije: meditaciju, jogu, masažu ili kupanje.

Neosporno je dokazano nizom istraživanja da je prilagodba i promjena načina života najučinkovitiji način borbe za redukciju kardiovaskularnog pobola i smrtnosti, više nego ikoji medikament.[47] Analogno tomu, u dobi iznad 50 godina, kada naglo raste pojavnost kardiovaskularnih incidenata, primjeren i kontroliran način života prava je strategija za unaprjeđenje zdravlja i kvalitete života žene u postmenopauzi.

Urogenitalna atrofija

Estrogeni uspješno reduciraju ovu simptomatologiju (dizurija, urgencija, suhoća rodnice, dispareunija) bili oni aplicirani oralno, transdermalno, transnazalno ili vaginalno (tablete, naljepci, gelovi, kreme, sprejevi, prstenovi).

U pacijentica koje ne žele primati HT vaginalni ovlaživači[48] i lubrikanti mogu pomoći iako ne rješavaju simptomatologiju potpuno. Uporabom vaginalnog moistruizera (*Replens®*), tri puta na tjedan u dozi od 1,25 mg/dan, u randomiziranome 12-tjednom istraživanju (N=30) postignut je pH od 4,8 (CEE krema; pH=4,4), a citološka je slika atrofije nestala u 60% ispitanica.[49]

Osteoporoza

Prema smjernicama sjevernoameričke Nacionalne fondacije za osteoporozu (*National Osteoporosis Foundation, NOF*)[50] hormonska terapija se preporučuje samo u prevenciji, a ne i liječenju osteoporoze. Kriterije prevencije i lije-

čenja zadovoljavaju raloksifen, alendronat i risedronat. Samo za liječenje, a ne i prevenciju rabi se kalcitonin i parathormon. Dodatne preporuke uključuju 1200 mg kalcija na dan, vitamin D 400–800 IU/na dan, tjelesnu aktivnost (može poboljšati mineralnu gustoću kostiju za 1–2%), prestanak pušenja i konzumacije alkohola.

Antiresorptivni agensi (estrogen, SERM-ovi, kalcitonin i bisfosfonati) uz poboljšanje mineralne gustoće čuvaju i koštanu mikroarhitekturu, a SERM-ovi uz to smanjuju rizik od raka dojke. Rezultati MORE (*Multiple Outcome on Raloxifene Evaluation*) i CORE (*Continuing Outcomes Relevant to Evista*) studija (trajanje duže od 8 godina) pokazuju redukciju rizika od invazivnog raka dojke za 66% u korisnica *raloksifena* (u usporedbi s placebom).[51] Raloksifen ne utječe na rizik od kardiovaskularnih incidenata u općoj populaciji, dok u onih s povišenim rizikom smanjuje broj neželjenih događaja.[52] Za razliku od raloksifena*, tamoksifen* povisuje rizik od raka endometrija. SERM-ovi, slično kao estrogen, povisuju rizik od duboke venske tromboze. Nisu dobar izbor za terapiju vazomotornih smetnji, čak ih mogu i potaći u asimptomatskih pacijentica.

Skraćena forma paratiroidnog hormona (PTH, fragment 1–34), *teriparatid*, stimulira koštanu formaciju kada se parenteralno pulsno injicira.[53] Doza od 20 do 40 μg PTH aplicirala se supkutano, dnevno, ispitanicama s anamnezom prijeloma kralješka (N=1637), tijekom 18–19 mjeseci (medijan). U lumbalnoj kralježnici mineralna gustoća kostiju (*bone mineral density,* BMD) porasla je za 9–13%, a u vratu bedrene kosti za 3–6%. Važnija je, međutim, 65%-tna redukcija rizika od vertebralne frakture, a 53%-tna od nevertebralne. BMD je povišen u 96% ispitanica, a smanjeni rizik od prijeloma kralježaka održao se još 50 mjeseci. PTH je indiciran u bolesnica s izraženom osteoporozom i frakturama ili za postmenopauzalne pacijentice koje nisu reagirale na ostale terapijske mogućnosti. Teriparatid se dobro podnosi, a moguće su blage nuspojave (mučnina, nemir, glavobolja, grčevi potkoljenica).

U okviru mnogih eksperimentalnih modela prikazano je djelovanje raznih pripravaka fitoestrogena na kost. Tek nedavno su objavljene humane RCT studije. Dok sintetski derivat izoflavona*, ipriflavon*, nema značajnog efekta na koštanu pregradnju,[54] nakon 24-tjedne uporabe sojina proteina (80,4 mg/dan) značajno je poboljšana BMD lumbalne kralježnice.[55] DT56a, aktivna supstancija derivirana tofua (*Femarelle®, Tofupill®*) u dozi od 644 mg/dan, nakon 12 mjeseci poboljšava lumbalnu BMD za 3,6% (P=0,039), a 2% (NS) u vratu femura, bez utjecaja na endometrij.[56]

7α-metil derivat progestagena noretinodrela, *tibolon*, nakon oralne primjene, u jetri se konvergira u dva smjera: 7α-metil-noretisteron (blagi progestagen s jakom androgenskom aktivnošću) i potentni estrogen 7α-metil-etinilestradiol. Prema nekim izvorima tibolon pokazuje tkivno selektivne efekte: estrogenske u mozgu, kosti i rodnici, istodobno priječeći neželjeni estrogenski utjecaj na endometrij i tkivo dojke.[57] Tibolon je, stoga, učinkovita alternativa estrogensko-gestagenskim pripravcima u tretmanu postmenopauzalne simptomatologije i prevenciji osteoporoze. Kontroverza oko utjecaja tibolona na rizik od raka dojke inducirana je rezultatima velike opservacijske Million Women Study (MWS) gdje je relativni rizik (RR) od tibolona 1,45. To je, prema MWS, manje od estrogensko-progestagenske terapije (EPT; RR=2,00), a više od estrogenske terapije (ET; RR=1,30).[58] Ipak, mnogobrojne zamjerke umanjuju vrijednost ove velike studije. Najveća je vezana uz izbor ispitanica. Naime, uključene su one iz centara za probir, a to je populacija koja zbog osobnih i obiteljskih značajki ima viši osnovni rizik, tako da se rezultati vezani uz opasnost od pobola od raka dojke mogu uzeti sa zadrškom.[59] Uostalom, druga epidemiološka studija iz istoga nacionalnog okruženja nije pronašla povišen rizik od raka dojke u korisnica tibolona.[60] I dalje, vezano uz mamografski denzitet dojke (radiografsku »gustoću« dojke), tibolon je u prednosti pred EPT. Snimke su u korisnica tibolona prozračnije te je metoda senzitivnija nego u korisnica estrogensko-progestagenske terapije.[61]

Važno je, međutim, dodati da za sada nema studija koje dokazuju djelotvornost fitoestrogena i tibolona u prevenciji prijeloma (najvažnije svojstvo lijeka za prevenciju/liječenje osteoporoze).

Prevencija – liječenje kardiovaskularne bolesti

Rezultati prijašnjih opservacijskih i nedavnih RCT studija nisu podudarni s obzirom na ulogu estrogena u primarnoj prevenciji kardiovaskularnih incidenata. Nakon višegodišnjega vremenskog odmaka od objave WHI, HERS (*Heart and Estrogen/progestin Replacement Study*)[62] i ERA (*Estrogen Replacement and Atherosclerosis*)[63] studija, usprkos negativnim rezultatima, pojavljuje se teza da vjerojatno postoji kritični trenutak u životu žene kada HT više ne daje kardioprotektivne efekte. Rizici od kadiovaskularne bolesti isti su u žena i muškaraca: hiperlipidemija, hipertenzija, pretilost, pušenje i nedovoljna tjelesna aktivnost. Zato su smjernice Američkoga kardiološkog društva potpuno jasne: prestanak pušenja, polusatna dnevna tjelesna aktivnost, dijeta s manje od 30% masnoća i manje od 300 mg kolesterola na dan, neslana dijeta (do 6 g soli na dan), 25–30 g/dan vlaknastog voća i povrća, održavanje urednog lipidograma i krvnog tlaka.[64]

Statini (inhibitori HMG-CoA reduktaze) zamijenili su HT u primarnoj prevenciji kardiovaskularne bolesti u postmenopauzalnih žena.[65] Heart Protection Study[66] obuhvaća 20.356 ispitanica i ispitanika (5.082 postmenopauzalne žene). Podjednaka dobrobit simvastatinske terapije zabilježena je u žena i muškaraca. Opći mortalitet je reduciran za 12%, a mortalitet zbog kardiovaskularnih incidenata za 17%. Uz uspješno sniženje vrijednosti serumskih lipida, statini su pokazali dodatnu učinkovitost: inhibicija proliferacije glatkog mišićja u intimi krvnih žila, smanjenje broja upalnih stanica u aterosklerotskim lezijama, redukcija veličine plaka itd. Studija s lovastatinom[67] pokazala je čak 40%-tno sniženje pojavnosti fatalnoga srčanog udara. Sniženje stope prvoga značajnog koronarnog incidenta veće je u žena nego u muškaraca (46%, odnosno 37%).

Selektivni modulatori estrogenskih receptora pokazuju estrogensku aktivnost, između ostaloga, snizujući razinu LDL-kolesterola. U velikoj studiji na 16.000 žena *tamoksifen* (*Nolvadex®*) nije pokazao utjecaj na pojavnost kardiovaskularnih incidenata.[68] MORE studija[69] je, međutim, pokazala da *raloksifen* inducira slične efekte na lipide kao estrogen, iako ne u tolikoj mjeri. Redukcija ukupnog kolesterola iznosila je 6,6%, a LDL-kolesterola 10,9%. Rezultati studije nisu pokazali utjecaj na razinu HDL-kolesterola i triglicerida. U grupi ispitanica koja je rabila raloksifen u prevenciji ili liječenju osteoporoze relativni rizik od kardiovaskularnog incidenta bio je 0,60 (CI 0,38–0,95) u odnosu na placebo.

Metaanaliza[70] koja je istražila efekte prehrane sojom pokazala je da 47 g soje na dan (odnosno 40–80 mg izoflavonskog ekstrakta na dan) korelira s 12,9%-tnom redukcijom nivoa serumskog LDL-kolesterola i 9,3%-tnim smanjenjem

ukupnog kolesterola, a bez utjecaja na HDL-frakciju. Unošenje u organizam 40 g sojina proteina tijekom 6 mjeseci umanjuje koncentraciju LDL-kolesterolske frakcije, reducirajući činitelje rizika od kardiovaskularne bolesti u postmenopauzalnih žena.[71] Rezultati istraživanja populacije starijih postmenopauzalnih žena (60–75 godina; N=202),[72] koje su dobivale 99 mg izoflavona na dan tijekom 12 mjeseci, nisu poduprli hipotezu o pozitivnom efektu sojina proteina na vaskularnu funkciju. Međutim, u subgrupi equol-pozitivnih ispitanica došlo je do značajne redukcije vrijednosti krvnog tlaka i poboljšanja endotelne funkcije. To je činjenica koja ponovno otvara diskusiju o tome zašto su neke studije koje istražuju efekte izoflavona pozitivne, a neke negativne. Sjevernoamerička Komisija za hranu i lijekove (*FDA*) poduprla je 1999. g. preporuku za uporabu proteina i izoflavona soje u prehrani s ciljem redukcije rizika od kardiovaskularne bolesti.[73]

HT nije pokazala uspjeh ni u sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih incidenata. Ponovno su statini kao zasebna terapija[74] ili u kombinaciji s acetilsalicilnom kiselinom[75] postigli značajno manju pojavnost srčanog udara u postmenopauzalnih žena koje su već preboljele koronarni incident (37%, odnosno 26%).

Sličan učinak statini postižu i u redukciji moždanožilnih udara, iako je interpretacija podataka ograničena činjenicom da vodeće referentne studije nisu bile dizajnirane s tim ciljem.[76]

Preskripcijska alternacija hormonskoj terapiji u postmenopauzi nikad nije izazivala prevelike diskusije s obzirom na indikaciju. Zapravo se polemizira o statističkoj snazi, primijenjenim dozama, zaključivanju na temelju sekundarnih ciljeva, eventualnim nuspojavama, ograničenjima i kontraindikacijama s obzirom na primarnu indikaciju. Kao što se često događa (*sildenafil citrat*) usputna dobrobit nekog medikamenta uskoro postaje dokaz za proširenje registracije.

Nepreskripcijska alternacija, zbog manje dostupnosti kontrole kvalitete u proizvodnji te manje mogućnosti kontrole distribucije, može dati određene neželjene efekte.[77] Slobodna prodaja nosi visoki rizik od predoziranja (intoksikacije) ili interreakcije s konvencionalnim medikamentima koje pacijent rabi. Osoba koja samostalno istražuje, koristeći se isključivo komplementarnim i alternativnim metodama, riskira posljedice zakasnjele dijagnoze ozbiljne bolesti, zaobilazeći znanstveno dokazan medicinski postupak.[78]

U okvirima postmenopauzalne medicine komplementarna i alternativna terapija svakako imaju svoje mjesto. Negativne konotacije koje ta sintagma nosi[79] mogu se izbjeći samo akumulacijom prospektivnih dobro dizajniranih istraživanja (1[a] RCT, *level I[a] evidence*) koja će pokazati vrijednost postupka ili metode liječenja te tako izgubiti pridjev alternativnog i prijeći u konvencionalno, kao što je već raspravljeno.[80]

LITERATURA

1. *Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators*. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002;288:321–33.
2. *Ettinger B, Grady D, Tosteson ANA i sur.* Effects of the Women's Health Initiative on women's decisions to discontinue postmenopausal hormone therapy. Obstet Gynecol 2003;102:1225–32.
3. *Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS.* National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence. JAMA 2004;291:47–53.
4. *Buist DSM, Newton KM, Miglioretti DL i sur.* Hormone therapy prescribing patterns in the United States. Obstetrics Gynecol 2004;104: 1042–50.
5. *van der Mooren MJ, Kenemans P.* Postmenopausal hormone therapy; impact on menopause-related symptoms, chronic disease and quality of life. Drugs 2004;64:821–36.
6. *Castel-Branco C, Figueras F, Sanjuan A i sur.* Long-term compliance with estrogen replacement therapy in surgical postmenopausal women: benefits to bone and analysis of factors associated with discontinuation. Menopause 1999;6:307–11.
7. *Vihtamaki T, Savilahti R, Tuimala R.* Why do postmenopausal women discontinue hormone replacement therapy? Maturitas 1999;33:99–105.
8. *van der Mooren MJ, Kenemans P.* The Million Women Study: a licence to kill other investigations? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2004; 113:3–5.
9. *Nelson HD.* Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes: scientific review. JAMA 2004;291:1610–20.
10. *Vincent A, Fitzpatrick LA.* Soy isoflavones: are they useful in menopause? Mayo Clin Proc 2000;75:1174–84.
11. *Adlercreutz H.* Western diet and Western diseases: some hormonal and biochemical mechanisms and associations. Scand J Clin Lab Investm Suppl 1990;201:3–23.
12. *Kronenberg F, Rugh-Berman A.* Complementary and alternative medicine for menopausal symptoms; a review of randomized, controlled trials. Ann Intern Med 2002;137:805–13.
13. *McTiennan A, Kooperberg C, White E.* Recreational physical activity and the risk of breast cancer in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Cohort Study. J Am Med Assoc 2003;290:1377–9.
14. *Hall JM, McDonnell DP.* The estrogen receptor beta-isoform (ERbeta) of the human estrogen receptor modulates ERalpha transcriptional activity and is a key regulator of the cellular response to estrogen and antiestrogens. Endocrinology 1999;140:5566–78.
15. *Kuiper GGJM, Carlson B, Grandien K i sur.* Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta. Endocrinology 1997;138:863–70.
16. *Krebs EE, Ensrud KE, MacDonald R i sur.* Phytoestrogen for treatment of menopausal symptoms: a systematic review. Obstet Gynecol 2004; 104:824–36.
17. *Lampe JW, Karr SC, Hutchins AM i sur.* Urinary equol excretion with a soy challenge: influence of a habitual diet. Proc Soc Exp Biol Med 1998;217:335–9.
18. *Stechell KD, Brown NM, Lydeking-Olsen E.* The clinical importance of the metabolite equol-a clue to the effectiveness of soy and its isoflavons. J Nur 2002;132:3577–84.
19. *Uchiyama S, Ueno T, Shirota T.* The relationship between soy isoflavones and the menopausal symptoms in Japanese perimenopausal women. Am Nur Metal 2001;25:113.
20. *Wutke W, Seidlova-Wutke D, Gorkow C.* The Cimicifuga preparation BNO 1055 vs. Conjugated estrogens in a double-blind placebo-controlled study: effects on menopause symptoms and bone markers. Maturitas 2003;44(Suppl1):S67–77.
21. *Jacobson JS, Troxel AB, Evans J i sur.* Randomized trial of black cohosh for the treatment of hot flashes among the women with history of breast cancer. J Clin Oncol 2001;19:2739–45.
22. *Stoll W.* Phytotherapy influences atrophic vaginal epithelium – double blind study – Cimicifuga vs. Estrogenic substances. Therapeutikon 1987;1:23–31.
23. *Hirata JD, Swiersz LM, Zell B i sur.* Does dong quai have estrogenic effects in postmenopausal women? A double-blind, placebo controlled trial. Fertil Steril 1997;68:981–6.
24. *Barton DL, Loprinzi CL, Quella SK i sur.* Prospective evaluation of vitamin E for hot flashes in breast cancer survivors. J Clin Oncol 1998; 15:495–500.
25. *Leonetti HB, Longo S, Ansati JN.* Transdermal progesterone cream for vasomotor symptoms and postmenopausal bone loss. Obstetr Gynecol 1999;94:225–8.
26. *Wren BG, Champion SM, Willetts K i sur.* Transdermal progesterone and its effect on vasomotor symptoms, blood lipid levels, bone metabolic markers, moods and quality of life for postmenopausal women. Menopause 2003;10:13–18.
27. *Komesaroff PA, Black CV, Cable V i sur.* Effects of wild yam extract on menopausalk symptoms. Lipids and sex hormones in healthy menopausal women. Climacteric 2001;4:144–50.
28. *Wyon I, Lindgren L, Lundeberg T i sur.* Effects of acupuncture on climacteric vasomotor symptoms, quality of life and urinary excretion of neuropeptides among postmenopausal women. Menopause 1995;2:3–12.
29. *Carpenter JS, Wells N, Lambert B i sur.* A pilot study of magnetic therapy for hot flashes after breast cancer. Cancer Nurs 2002;25:104–9.
30. North American Menopause Society. Role of progesteron in hormone therapy for menopausal women: position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2003;110:753–9.
31. *Bertelli G, Venturini M, Del Mastro L i sur.* Intramuscular depot-medroxyprogesterone acetate versus oral megestrol for the control of postmenopausal hot flashes in breast cancer patients: a randomized study. Ann Oncol 2002;13:883–8.

32. North American Menopause Society. Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of the North American Menopause Society. Menopause 2004;11:11–33.
33. *Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA i sur.* Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomized controlled trial. Lancet 2000;356:2059–63.
34. *Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA i sur.* Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. J Clin Oncol 2002;20:1578–83.
35. *Stearsn V, Berbe KL, Iyengar M i sur.* Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. J Am Med Assoc 2003;289:2827–34.
36. *Cipriani A, Barubi C, Geddes JR.* Suicide, depression, and antidepressants. Br Med J 2005;330:373–4.
37. *Loprinzi CL, Barton DI, Sloan JA i sur.* Pilot evaluation of gabapentin for treating hot flashes. Mayo Clin Proc 2002;77:1159–63.
38. *Laufer LR, Erlik Y, Meldrum LR i sur.* Effect of clonidine on hot flushes in postmenopausal women. Obstet Gynecol 1982;60:583–9.
39. *Nagamani N, Kevler ME, Smith ET.* Treatment of hot flashes with transdermal administration of clonidine. Am J Obstet Gynecol 1987;156: 561–5.
40. *Nesheim BI, Saetre T.* Reduction of menopausal hot flash by methyldopa: a double-blind crossover trial. Eur J Clin Pharmacol 1981;20: 155–8.
41. *Lebhertz TB, French L.* Nonhormonal treatment of the menopause syndrome. Obstet Gynecol 1969;33:795–9.
42. *Freedman RR.* Biochemical, metabolic and vascular mechanisms in menopausal hot flushes. Fertil Steril 1998;70:1–6.
43. *Gold EB, Sternfeld B, Kovacs G i sur.* Relation of demographic and lifestyle factors to symptoms in a multi-racial/ethnic population of women 40–55 years of age. Am J Epidemiol 2000;152:463–73.
44. *Whiteman MK, Staropli CA, Lengenberg PW i sur.* Smoking, body mass, and hot flashes in midlife women. Obstet Gynecol 2003;101: 264–72.
45. *Freedman RR, Woodward S, Brown B i sur.* Biochemical and thermoregulatory effects of behavioral treatment for menopausal hot flashes. Menopause 1995;2:211–18.
46. *Williamson J, White A, Hart A i sur.* Randomized controlled trial of reflexology for menopausal symptoms. Br J Obstet Gynaecol 2002; 109:1050–5.
47. *Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE i sur.* Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. N Engl J Med 2000;343:16–22.
48. *Loprinzi CL, Abu-Ghazaleh S, Sloan JA i sur.* Phase III randomized double-blind study to evaluate the efficacy of a polycarbophil-based vaginal moisturizer in women with breast cancer. J Clin Oncol 1997; 15:969–73.
49. *Nachtigal LE.* Comparative study: Replens versus local estrogen in postmenopausal women. Fertil Steril 1994;61:178–80.
50. *National Osteoporosis Foundation*. Physician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis 2003. www.nof.org/physguide, accessed 2/01/04.
51. *Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E i sur.* Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. J Natl Cancer Inst 2004;96(23):1751–61.
52. *Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A i sur.* Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. JAMA 2002;287(7):847–57.
53. *Neer RM, Arnaud CD, Zucchetto JT i sur.* Effect of parathyroid hormone (1–34) on fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2001;344:434–41.
54. *Alexandersen P, Toussaint A, Christiansen C i sur.* Ipriflavone in the treatment of postmenopausal osteoporosis – a randomized controlled trial. JAMA 2001;285:1481–8.
55. *Alekel DL, Germain AS, Petrson CT i sur.* Isoflavone-rich soy protein isolate attenuates bone loss in the lumbar spine of perimenopausal women. Am J Clin Nutr 2000;72:844–52.
56. *Yokes I, Yoga Y, Freckle Y i sur.* Tofupil/Femarelle (DT56a): a new phyto-selective estrogen receptor modulator-like substance for the treatment of postmenopausal bone loss. Menopause 2003;10(6):522–5.
57. *Klooesterboer HJ.* Tibolone: a steroid with a tissue-selective mode of action. J Steroid Biochem Mol Biol 2001;76:231–8.
58. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2003;362: 419–27.
59. *Speroff L.* The Million Women Study and breast cancer. Maturitas 2003;46:1–6.
60. *Allen DS, de Vries CS, Farmer RDT.* Pharmaceutical content and regimen of hormone replacement therapy and risk of breasr cancer. Pharmacoepidemiology Drug Safety 2002;11(Suppl 1):296.
61. *Bruce D, Robinson J, McWilliams S i sur.* Long-term effects of tibolone on mammographic density. Fertil Steril 2004;82(5):1343–7.
62. *Hulley S, Grady D, Bush T i sur.* Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary disease in postmenopausal women. JAMA 1998;280:605–13.
63. *Herrington DM, Reboussin DR, Brosnihan KB i sur.* Effects of estrogen replacement on the progression of coronary artery atherosclerosis. N Engl J Med 2000;343:522–9.
64. Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel). www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol accessed 2/02/04.
65. *Moghadasian MH.* Statins and menopause. Drug 2002;62:2421–31.
66. *Heart Protection Study Collaborative Group*. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20.536 high-risk individuals: a randomized placebo controlled trial. Lancet 2002;360: 7–22.
67. *Downs JR, Clearfield M, Weis S i sur.* Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/excepts. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. JAMA 1998;279:1615–22.
68. *Fisher B, Constantino JP, Wickerham Dl i sur.* Tamoxifen for prevention of breast cancer; report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. J Natl Cancer Inst 1998;90:1371–88.
69. *Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD i sur.* Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:3609–17.
70. *Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME.* Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. N Engl J Med 1995; 333:276–82.
71. *SM Baum JA, Teng H, Stillman RJ i sur.* Soy protein and isoflavones: their effects on blood lipids and bone density in postmenopausal women. Am J Clin Nutr 1998;68(6 Suppl):S1375–9.
72. *Kreijkamp-Kaspers S. Kok L, Bots ML i sur.* Randomized controlled trial of the effects of soy protein containing isoflavones on vascular function in postmenopausal women. Am J Clin Nutr 2005;81(1):189–95.
73. *Food and Drug Administration*. Food labeling: health claims; soy protein and coronary heart disease. Federal Register 1999;64:57700–33.
74. *LaRosa JC.* What do the statins tell us? Am Heart J 2002;144:S21–6.
75. *Hebert PR, Gaziano M, Chan KS i sur.* Cholesterol lowering with statin drugs, risks of stroke and total mortality: an overview of randomized trials. JAMA 1997;278:313–21.
76. *Hennekens CH, Sacks FM, Tonkin A i sur.* Additive benefits of paravastatin and aspirin to decrease prevention trials and their meta-analyses. Arch Intern Med 2004;164:40–4.
77. *Evans D.* Placebo, the belief effect. London: Harper Collins, 2003; 141–64.
78. *Bensoussan A.* Complementary medicine: searching for the evidence. Aust Fam Physician 2000;29:1129–33.
79. *Marušić M.* »Complementary and alternative« medicine – a measure of crisis in academic medicine. Croat Med J 2004;45:684–8.
80. *Fistonić I, Ciglar S, Fistonić M i sur*. Botanička terapija u postmenopauzi kao dio komplementarne i alternativne medicine. Gynaecol Perinatol 2004;13(2):69–73.

RAZINE NATRIJA U VODAMA DALMACIJE TIJEKOM 2003. GODINE

SODIUM LEVELS IN THE DALMATIAN WATER RESOURCES IN 2003

NIVES ŠTAMBUK-GILJANOVIĆ, DRAGO ŠTAMBUK*

Deskriptori: Balneologija; Mineralne vode; Sumporovodik; Hrvatska

Sažetak. Cilj je rada istražiti razine natrija u izvorskim, površinskim i podzemnim vodama Dalmacije tijekom 2003. godine. Natrij je izračunan iz razlike koeficijenata K_1 (odnos zbroja klorida, sulfata i karbonatne tvrdoće) i K_2 (odnos nekarbonatne i karbonatne tvrdoće) i karbonatne tvrdoće. Koncentracije natrija izražene medijanom kretale su se u izvorskim vodama od 1,8 do 17,6 mg/L Na, u površinskim vodama od 1,0 do 502 mg/L Na i u podzemnim vodama od 11,1 do 124,3 mg/L Na. U izvorskim su vodama koncentracije natrija varirale od 32% do 217%, u površinskim vodama od 40% do 159% i u podzemnim vodama od 77,3% do 180%. Prema koeficijentu korozivnosti K_1, 83% izvorskih voda svrstava se u nekorozivne vode (K_1 manji od 0,2), a 17% u slabo korozivne (K_1 od 0,2 do 0,65); 84% površinskih voda svrstava se u nekorozivne vode, a 16% u vrlo korozivne (K_1 veći od 0,65). Sve istražene podzemne vode vrlo su korozivne. Od ukupno ispitanih šezdeset voda, 64% svrstava se u hipotenzivne, 20% u normotenzivne, a 16% u hipertenzivne vode. Pitku vodu definirali smo kao hipotenzivnu (<10 mg/L Na), normotenzivnu (od 11 do 20 mg/L Na) i hipertenzivnu (>20 mg/L Na) tako što smo koncentraciju natrija povezivali projektivno s pojmom arterijskog tlaka, znajući da povećana koncentracija natrija u krvi povećava krvni tlak. S informatičkog stajališta zdravstvene podatke treba svrstati u baze podataka koje mogu poslužiti kao metodološko polazište za proučavanje utjecaja natrija na ljudsko zdravlje. Zato bi epidemiološke rasprave trebale povezati različite razine natrija u pitkoj vodi s drugim čimbenicima koji utječu na ljudsko zdravlje.

Descriptors: Balneology; Mineral waters; Hydrogen sulfide; Croatia

Summary. The objective of this paper was to analyse the sodium levels in the spring water, surface and groundwater in Dalmatia during 2003. The sodium concentrations were computed from the difference between coefficient K_1 (the ratio between the chlorides and sulfates sum and the carbonate hardness) and K_2 (the ratio between non-carbonate and carbonate hardness) and carbonate hardness. The average sodium concentrations have been expressed by a median and they ranged from 1.8 mg/L Na to 17.6 mg/L Na in the spring water, in the surface water they ranged from 1.0 to 502 mg/L Na and in the groundwater they ranged from 11.1 mg/L Na to 124.3 mg/L Na. In the spring water the sodium concentrations varied from 32% to 217%, in the surface water from 40% to 159% and in the groundwater from 77.3% to 180%. According to the corrosiveness coefficient K_1, 83% of the spring waters are classified as non-corrosive and 17% as water with a low degree of corrosiveness; 84% of the surface waters are classified as non-corrosive water and 16% as very corrosive; all groundwater is classified as very corrosive water. Out of the total of 60 analyzed water resources 64% are classified as hypotensive, 20% as normotensive and 17% as hypertensive water.The drinking water has been defined as hypotensive (<10 mg/L Na), normotensive (from 11 to 20 mg/L Na) and hypertensive (>20 mg/L Na) by relating the sodium concentration projectively with the notion of arterial pressure knowing that an increased sodium concentration in blood increases the blood pressure.From the informatics standpoint the data related to health should be classified into data bases which can serve as a methodological starting point for studying the influence of sodium upon human health. Consequently, epidemiological studies should relate various sodium levels in drinking water to other factors which affect human health.

Liječ Vjesn 2006;128:105–113

Fiziološko i patološko djelovanje natrija

Natrij je najčešći kation, Na^+, u izvanstaničnoj tekućini u ljudskom organizmu. Sudjeluje u formiranju tzv. osmolarnosti izvanstanične tekućine, održavanju kiselo-bazne ravnoteže, sudjeluje u provođenju živčanih impulsa i u mišićnoj kontrakciji.

Ravnoteža vode i elektrolita održava se unosom natrija iz hrane i vode i gubitkom mokraćom, stolicom, znojenjem, izdisanjem, preko aktivne filtracije bubrega i mehanizma apsorpcije iona. Prosječni odrasli muškarac, težak 70 kg, ima oko 69 g metabolički aktivnog natrija (27,6 g u kostima, 3,5 g u stanicama svih organa i 37,9 u plazmi i drugim tekućinama koje su stanice organa) i 45 L vode. Normalno se na dan gubi 1,5 do 2 L vode i 2,3 g natrija mokraćom; oko 100 mL vode i 350 mg natrija izluči se na dan stolicom. Normalni gubitak vode i elektrolita, znojenjem i izdisanjem, oko 900 mL, smatra se nevažnim za homeostazu vode i elektro-

* **Zavod za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu** (doc. dr. sc. Nives Štambuk-Giljanović, dipl. ing. kemije); **Ministarstvo vanjskih poslova RH, Odjel za kulturu, prosvjetu i znanost** (Drago Štambuk, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. N. Štambuk-Giljanović, Zavod za javno zdravstvo Županije splitsko-dalmatinske, Vukovarska 46, 21 000 Split

Primljeno 7. prosinca 2004., prihvaćeno 15. studenoga 2005.

lita, jer je malen u usporedbi s gubitcima preko bubrega i crijeva. Nekontrolirani gubitci mogu postati važni, ali u slučajevima velikog manjka unosa natrija.[1]

Budući da tijelo ima vrlo učinkovite metode za kontroliranje razina natrija, natrij nije akutno toksičan element u normalnom rasponu njegovih koncentracija u hrani i vodi. Sve namirnice sadržavaju natrij. Čovjek prima natrij najviše iz kuhinjske soli. Usoljena hrana, kao što su pršut (10% NaCl), usoljena riba (20% NaCl), slani sirevi (3% NaCl) i šunka (3% NaCl) sadržava povećane koncentracije natrija koje mogu uzrokovati tumore u gastrointestinalnom traktu.[2]

Postoji jedna studija o smrti šestero od 14-ero djece koja su pogrješkom dobila natrijev klorid u koncentraciji od 21 g/L u njihovoj prehrani bočicom.[3] Jedan gram soli po kilogramu tjelesne težine može biti smrtonosan za malu djecu.[3] Smrtonosna doza natrijeva klorida za odraslog čovjeka je 1–3 g/kg tjelesne težine.[4] Toksični simptomi trovanja natrijem uključuju opće djelovanje središnjeg živčanog sustava s povećanjem osjetljivosti, titranje mišića, grčeve s cerebralnim ili pulmonalnim edemom i ukočenošću (mrtvilo, tupost).

Natrij u prirodi, posebice u pitkim vodama

Natrij je najčešći od alkalijskih elemenata i čini 2,6% Zemljine kore.[5] Spojevi natrija su veoma rasprostranjeni u prirodi. Osobito su njime bogate eruptivne stijene i morska voda.

Prirodno se nalazi u svim vrstama hrane. Prirodne razine znatno variraju za različite vrste hrane, a i prerađivanje hrane može znatno utjecati na te razine. Neprerađeno sirovo povrće ima 33 mg natrija u 100 g povrća, a prerađeno povrće ima 227 mg natrija u 100 g povrća. Neprerađeni proizvodi žitarica imaju 3 mg natrija na 100 g, a prerađene žitarice 386 mg natrija u 100 g žitarica.[6]

Spojevi natrija koji se rabe za pročišćavanje vode za potrebe vodoopskrbe i u domaćinstvima za procese omekšavanja vode, mogu biti važni izvori natrija u pitkoj vodi. Proces pročišćavanja vode vapnom može znatno povećati koncentraciju natrija ako se mora ukloniti velika nekarbonatna tvrdoća. Drugi spojevi natrija također se rabe u preradi vode: natrijev fluorid (NaF) za fluoriranje; natrijev hidroksid (NaOH), natrijev karbonat (Na_2CO_3) i natrijev bikarbonat ($NaHCO_3$) za kontroliranje korozije; otopina natrijeva hipoklorita (NaOCl) za dezinfekciju vode. U omekšavanju vode u domaćinstvima, s pomoću smola za izmjenu iona, za svakih 40 mg kalcija po litri, koncentracija natrija u pročišćenoj vodi podiže se za 46 mg/L.[1]

Većina tipova tla ima natrij u rasponu od 0,1 do 1 posto, uglavnom kao silikatne minerale kao što su amfibol i ortoklas (feldspat). Neka tla su pod utjecajem soli pa sadržavaju topljivi i izmjenjivi natrij.[7] Natrij u tlu povećava koncentraciju natrija u podzemnoj vodi i zaslanjenost površinskih vodotokova.

Procjenjuje se da 25 do 50% soli koja se rabi na cestama za sprječavanje zaleđenja ulazi u podzemne vode i može povećati razine natrija u pitkoj vodi.[8]

Izvori natrija u pitkoj vodi su mnogobrojni i uključuju otplavljivanje naslaga natrijevih soli, otapanje soli u pitkoj vodi i izmjenu iona u postupcima omekšivanja vode, prodiranje morske vode i slaganje aerosolnih kapi na obalnim područjima.

Procjena kvalitete vode i njezin utjecaj na zdravlje

Mnoge vode koje služe za vodoopskrbu povremeno imaju koncentraciju natrija višu od 20 mg/L.[9,10] Npr. u Massachusettsu više od 50% voda iz općinskih vodovoda ima više od 20 mg/L Na. U nekim je područjima koncentracija natrija viša od 100 mg/L Na. Da bi dobili podatke koji bi mogli pomoći državi da donese odluke o nadzoru natrija u pitkoj vodi, Tuthill i Calabrese[9] sa Sveučilišta države Massachusetts u Amherstu, istraživali su krvni tlak sveučilištaraca u dvama susjednim vodocrpnim područjima gdje su svi prirodni uvjeti osim koncentracije natrija u pitkoj vodi bili približno jednaki. Sveučilištarci u vodocrpnom području sa 105 mg/L Na imali su znatno viši tlak od sveučilištaraca u vodocrpnom području s 5 mg/L Na. Ta istraživanja upućuju na potrebu longitudinalnih istraživanja natrija zajedno s povećanjem zdravstvenih podataka.

Pretpostavljajući utjecaj koncentracije natrija u krvi na povišenje krvnoga tlaka, odlučili smo prema istom principu natrijevih razina u pitkoj vodi[9] vode podijeliti na hipotenzivne (<10 mg/L Na), normotenzivne (od 11 do 20 mg/L Na) i hipertenzivne (>20 mg/L Na).

Odnos između unosa natrija i hipertenzije nije posve jasan. Brojne su studije pokazale da smanjenje unosa natrija snižava krvni tlak kod hipertenzije, ali to konačno ne znači da povećane koncentracije natrija uzrokuju hipertenziju. Epidemiološki su podaci koji se odnose na unos soli i krvni tlak kontroverzni. Postoje studije koje pokazuju pozitivnu korelaciju između uzimanja natrija i hipertenzije,[11,12] a druge ne upućuju na tu korelaciju.[13,14]

Postoje velike varijacije u razinama uzimanja natrija među pojedincima, a i kod svakog pojedinca od jednog dana do drugog.[15] U zapadnoj se Europi i Sjevernoj Americi sadašnja potrošnja natrijeva klorida procjenjuje na 5 do 20 g/dan, s prosjekom od približno 10 g na dan (što je 4 g natrija na dan).[16] Minimalna dnevna potreba natrija je približno 50 mg za prosječnog odraslog čovjeka.[17] Prosječne dnevne potrebe natrija za odrasle variraju od 2 do 5 g.[16] Dopuštene razine natrija iz hrane i vode procjenjuju se za različite skupine odraslih i djece.[17]

Svjetska zdravstvena organizacija pretpostavlja da odrasli troše oko 5 g natrija na dan; oni koji troše razmjerno malo uzimaju 2 g na dan; a oni koji imaju ograničenu dijetu, 500 mg na dan.[17] Svjetska zdravstvena organizacija smatra da se dodatnih 40 mg natrija unosi iz vode, ako pretpostavimo da je ukupna količina za pojedinca 2 L vode koja sadržava 20 mg/L Na. I kod odraslih, s ograničenim natrijem u hrani, takva pitka voda pridonijet će samo oko 7% sveukupnog unosa. Ako voda sadržava 200 mg/L Na (razine koje su zabilježene u nekim vodoopskrbnim sustavima), tada će se 44% ukupnog natrija primati vodom kod onih koji imaju prehranu s ograničenim unosom natrija.

Dijete koje se doji prima na dan od 23 do 31 mg natrija/kg tjelesne težine.[18] Djeca od 1 do 5 godina dobivaju prosječno na dan 2 g natrija iz hrane, s koncentracijama od 20 i 200 mg/L Na u pitkoj vodi.[1] Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, dijete mlađe od dva mjeseca, koje se hrani samo preko bočice, trošit će 250 mg natrija na dan, iz praha za pripremu bočice, a drugih 20 mg iz vode, ako pretpostavimo da je koncentracija natrija u vodi koja se rabi za pripremu mlijeka 20 mg/L i ako djeca piju 1 L mlijeka na dan. Tada se 7% svega unosa natrija dobiva iz vode. Međutim, ako pitka voda sadržava 200 mg/L natrija, tada će 44% sveukupnog unosa natrija potjecati iz pitke vode.

Za održavanje razine od 500 mg na dan treba postići ograničenje koncentracije natrija u vodi. Ako pretpostavimo da natrij iz vode čini samo 10% ukupne količine natrija kod osoba koje su na prehrani ograničenoj natrijem, tada koncentracije u vodi trebaju biti 20 mg/L ili manje, ako pretpo-

stavimo dnevnu potrošnju vode od 1,5 L.[12] Da bi se održala tako niska razina u javnoj vodoopskrbi, treba se koristiti modernom tehnologijom, što zahtijeva znatne troškove.[19]

Prevelika koncentracija natrija lako se otkriva okusom. Kod otopina pri sobnoj temperaturi prag okusa za natrij prisutan u solima kao natrijev klorid i natrijev sulfat približno je 130 do 140 mg/L. Općenito, okus je loš pri koncentraciji od ≤200 mg/L Na (bez obzira na to je li klorid ili sulfat); međutim, osjetljivi pojedinci mogu otkriti da je okus loš i pri koncentracijama između 175 i 185 mg/L Na.[16] Stoga postoji ugrađena restrikcija za dopuštene razine natrija u pitkoj vodi. Prag se okusa natrija u vodi može mijenjati i ovisi o povezanom anionu, o temperaturi otopine i o navikama pojedinca za uzimanje soli.

Cilj istraživanja razina natrija u vodama Dalmacije, koja su učinjena u Zavodu za javno zdravstvo županije u Splitu, u 2003. godini, bio je istražiti koncentracije natrija u vodama Dalmacije da bi se mogle iskoristiti za praćenje utjecaja natrija na ljudsko zdravlje i brz nadzor natrija u pitkoj vodi.

Metode

Pojedinačni uzorci voda u Dalmaciji (29 izvorskih voda, 25 površinskih voda i 6 podzemnih voda) uzorkovani su mjesečno, na šezdeset mjernih postaja (slika 1.) od 1. siječnja 2003. do 1. siječnja 2004. godine.

U vodama su mjerene koncentracije sulfata turbidimetrijskom metodom, kloridi argentometrijskom metodom i tvrdoća kompleksometrijskom metodom, prema američkim standardnim metodama.[20]

Na temelju koncentracija spomenutih pokazatelja kakvoće izračunani su koeficijenti K_1[21] (odnos zbroja klorida, sulfata i karbonatne tvrdoće) i K_2[22] (odnos nekarbonatne i karbonatne tvrdoće). Iz razlike koeficijenata K_1-K_2 i karbonatne tvrdoće natrij je izračunan prema autoričinoj formuli.[23–25]

$$Na\ (mg/L) = (K_1\text{-}K_2) \cdot 2[HCO_3^-] \cdot M(Na)$$

gdje je M(Na) = 23 g/mol.

Prema koeficijentu K_1 vode su podijeljene u tri skupine:

a) nekorozivne, K_1 manji od 0,2;
b) slabo korozivne, K_1 od 0,2 do 0,65;
c) vrlo korozivne s K_1 većim od 0,65.

Godišnji rezultati istraživanja voda u Dalmaciji statistički su obrađeni. Prikazani su kao aritmetičke sredine i medijani, budući da je prosjek koncentracija mjeren medijanom bolji od aritmetičke sredine, jer se radi o asimetričnoj raspodjeli koncentracija natrija. Izračunane su standardne devijacije, koeficijenti varijabilnosti i prikazane su maksimalne i minimalne koncentracije natrija na istraživanim mjernim postajama. Statistički obrađeni podaci prikazani su na tablicama 1.–3. Na tablicama je prikazan i koeficijent korozivnosti K_1 za sve mjerne postaje.

Geografsko područje istraživanja

Dalmacija pripada krškom području u kojem ima mnogo oborina, ali ona ipak oskudijeva vodom, jer se voda gubi u pukotinama i najviše otječe podzemno.

Podzemne vode u Dalmaciji svrstavamo u pukotinske vode, koje su prema hidrokemijskim i higijenskim značajkama slične površinskim vodama. Podzemne se vode zamućuju, pa ih treba pročistiti ako ulaze u vodoopskrbni sustav. Umjereno su tvrde, a razmjerno su brza podzemnog toka. Krške se vode najčešće dijele na kalcijsko-hidrokarbonatne vode. Međusobno se razlikuju prema sadržaju sulfata, klorida, magnezija, natrija i otopljenoga CO_2.

U mnogim krškim vodama ima više klorida, što je posljedica utjecaja mora, i to ili zbog izravnog miješanja morske vode s riječnom vodom ili zbog miješanja mora s podzemnim tokovima. U tim vodama, osim povećana sadržaja klorida, povećava se i sadržaj sulfata, natrija i magnezija.

Rezultati

Koncentracije natrija u izvorskim, površinskim i podzemnim vodama u Dalmaciji prikazane su na tablicama l.–3., za 2003. godinu, na šezdeset mjernih postaja. Koncentracije natrija izražene medijanom donose slike 2., 4. i 6., a koeficijent korozivnosti K_1 prikazan je na slikama 3, 5. i 7.

U izvorskim vodama u Dalmaciji (tablica 1.) koncentracije natrija izražene medijanom (slika 2.) kretale su se od 1,8 (Ombla i Biba) do 17,6 mg/L Na (Klokun). Najviše su varirale na postaji Kotarki (217%), a najmanje na Opsenici Jurjevići (32%). Na mjernoj je postaji Šilovci koncentracija natrija bila 21 mg/L. Vrlo je varirala (152%). Ta se voda svrstava u hipertenzivnu vodu. Prema koeficijentu korozivnosti K_1 (slika 3.), vrlo je korozivna.

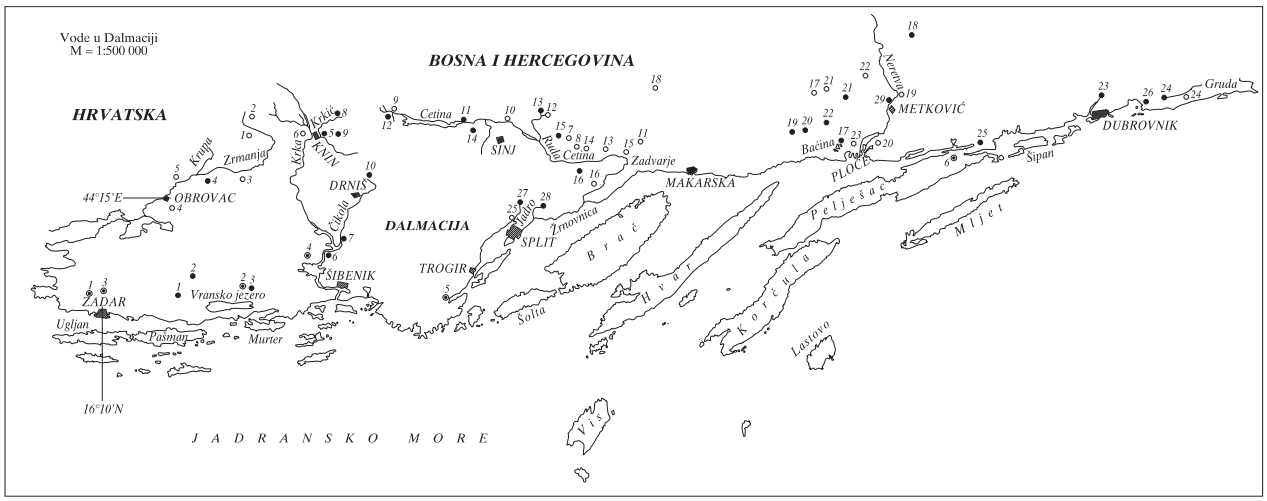
Maksimalne koncentracije natrija u izvorskim vodama bile su od 4,6 (Opsenica Jurjevići) do 617 mg/L Na (Kotarka), a minimalne koncentracije manje od 0,1 (Biba, Kakma, Torak, Kosinac i Studenci) do 2,9 mg/L Na (Ston-Oko). Koeficijent korozivnosti K_1 bio je od 0,1 u vodi Parilu (vrgoračko područje) do 0,88 u Kotarki (zadarsko područje) Od istraženih 29 izvorskih voda 83% voda se svrstava u nekorozivne, a 17% u slabo korozivne; 75,8% voda se svrstava u hipotenzivne, 20,7% u normotenzivne i 3,5% u hipertenzivne.

U površinskim vodama u Dalmaciji (tablica 2.) koncentracije natrija izražene medijanom (slika 4.) bile su od 1,0 (Josetin Most) do 502 mg/L Na (Neretva Opuzen). Koncentracije natrija najviše su varirale na postaji Kosi (159%), a najmanje na Staševici (40%). Voda na postaji Neretvi Opuzen je hipertenzivna i veoma korozivna (tablica 2., slika 5.).

Povećana koncentracija natrija na toj postaji uzrokovana je prodorom mora u vodotok rijeke Neretve u svezi s kolebanjem njegove razine. Utjecaj mora najveći je od ušća Neretve do Opuzena, smanjuje se do Metkovića, a iznad mosta u Metkoviću utjecaj mora gotovo prestaje. Naime, iznad mosta u Metkoviću dno rijeke se uzdiže za 2 m do 2,5 m što smanjuje prodiranje morske vode pri dnu rijeke iznad mosta. Maksimalne su koncentracije natrija u površinskim vodama bile od 3,4 (Josetin Most) do 2153 mg/L Na na postaji Neretva Opuzen, a minimalne koncentracije od manje od 0,1 (Josetin Most, Cetina Prančevića brana, Cetina Trilj, Cetina Blato n/C, Ljuta, Jadro na ulazu u ribnjak) do 10,6 mg/L Na (Neretva Čapljina). Koeficijent korozivnosti K_1 kretao se od 0,1 (Cetina Vinalić i ušće Rude) do 3,2 u Mislini, što tu vodu svrstava u vrlo korozivne vode.

Od svih istraženih 25 površinskih voda prema K_1, 84% voda se svrstava u nekorozivne vode, a 16% u vrlo korozivne vode; 64% površinskih voda svrstava se u hipotenzivne, 20% u normotenzivne i 16% u hipertenzivne vode.

U podzemnim vodama u Dalmaciji (tablica 3.) koncentracije natrija izražene medijanom (slika 6.) bile su od 11,1 mg/L, u Golubinki, do 124,3 mg/L Na, u Boljkovcu. Najviše su varirale na mjernoj postaji Nerezi (dubrovačko područje) (180%), a najmanje na Golubinki (zadarsko područje) (77,3%). Na mjernoj postaji Boljkovcu koncentracija natrija



Mjerne postaje *Sampling sites*

1. Biba
2. Kakma
3. Kotarka
4. Opsenica Jurjević
5. Šimića izvor
6. Jaruga
7. Torak
8. Izvor Krka
9. Krka Miljacka
10. Čikola izvor
11. Mala Ruda
12. Izvor Cetine
13. Kosinac
14. Šilovka
15. Grab

● Izvorske vode u Dalmaciji *Spring waters in Dalmatia*

16. Studenci
17. Klokun
18. Prud
19. Parila
20. Prigon
21. Opačac
22. Butina
23. Ombla
24. Palata
25. Ston - Oko
26. Plat
27. Jadro
28. Žrnovnica
29. Modro Oko

Mjerne postaje *Sampling sites*

1. Crpna stanica Dolac
2. Štikada
3. Josetin most
4. Zrmanja Žegar
5. Zrmanja Muškovci
6. Krka Knin
7. Čikotina Lađa
8. Cetina Prančevića brana
9. Cetina Vinalić
10. Ušće Rude
11. Cetina Gubavica
12. Cetina Trilj
13. Cetina ispod brane
14. Cetina Blato n/C
15. Cetina Zadvarje

○ Površinske vode u Dalmaciji *Surface waters in Dalmatia*

16. Cetina Radmanove mlinice
17. Staševica
18. Vrljika Kamen most
19. Neretva Čapljina
20. Stara Neretva kraj
21. Mislina
22. Kosa
23. Neretva Opuzen
24. Ljuta
25. Jadro na ulazu u ribnjak

Mjerne postaje *Sampling sites*

1. Bokanjac
2. Golubinka
3. Boljkovac
4. Jandrić
5. Gustirna
6. Nereza

◉ Podzemne vode u Dalmaciji *Underground waters in Dalmatia*

Slika – Figure 1. *Mjerne postaje voda u Dalmaciji / Sampling sites of waters in Dalmatia*

Tablica 1. *Koncentracije Na (mg/L) u izvorskim vodama Dalmacije (2003. god.)*
Table 1. *Sodium concentrations (mg/L) in Dalmatian spring waters (2003)*

Mjerne postaje Sampling sites	Broj uzoraka Sampling Sites Number	Aritmetička sredina Arithmetic mean concentration	Standardna devijacija, (–) Standard deviation, (–)	Medijan Median	Koeficijent varijabilnosti, % Variability coefficient, %	Maksimalna koncentracija Maximum concentration	Minimalna koncentracija Minimum concentration	Koeficijent korozivnosti K1, (–) Corrosion coefficient K1, (–)
1. Biba	12	4,9	6,8	1,8 –	138,7	21,9	<0,1	0,18*
2. Kakma	12	14,6	27,2	9,1 –	186	99	<0,1	0,20*
3. Kotarka	12	80,9	176,1	11,9	217	617	0,5	0,88**
4. Opsenica Jurjevići	12	2,5	0,8	2,2 –	32	4,6	1,5	0,19*
5. Šimića izvor	12	8,1	7,2	7,3 –	88,8	21,8	0,1	0,17*
6. Jaruga	12	13,5	12,2	9,6 –	90,3	36,4	2,0	0,16*
7. Torak	12	8,6	8,6	6,3 –	100	27,7	<0,1	0,20*
8. Izvor Krka	12	5	4,5	3,7 –	90	14,2	0,1	0,18*
9. Krka Miljacka	12	13,8	10,3	13,2	74,6	32,7	0,9	0,17*
10. Čikola izvor	12	2,9	3,3	1,9 –	113	11,7	0,4	0,16*
11. Mala Ruda	12	3,2	2,7	2,9 –	84,3	9,8	0,3	0,20*
12. Izvor Cetine	12	9,9	11,7	4,8 –	118	34,7	0,2	0,18*
13. Kosinac	12	5,0	5,1	3,6 –	102	17,4	<0,1	0,19*
14. Šilovka	12	35,7	54,6	21 +	152	199	0,2	0,66**
15. Grab	12	3,2	2,4	2,6 –	75	9,5	0,2	0,11*
16. Studenci	12	4,7	3,4	5,1 –	72,3	10	<0,1	0,10*
17. Klokun	12	16,6	9,2	17,6	55,4	32,9	0,5	0,35
18. Prud	12	14,5	17,8	9,8 –	122	59,9	1,1	0,7**
19. Parila	12	7,2	6,2	4,8 –	86	19,3	1,1	0,1*
20. Prigon	12	13,5	18,3	7,1 –	135	55,8	0,5	0,5
21. Opačac	12	5,3	3,2	5,8 –	60,3	10,2	0,2	0,19*
22. Butina	12	17,8	11,8	16,1	66,2	41,3	4,0	0,18*
23. Ombla	12	2,4	1,5	1,8 –	86,2	6,1	0,9	0,20*
24. Palata	12	5,5	3,7	5,1 –	67,2	14,3	0,0	0,19*
25. Ston-Oko	12	10,8	4,7	12	43,5	19,9	2,9	0,25
26. Plat	12	3,3	2,4	1,8 –	72,7	8,4	0,8	0,21
27. Jadro	12	5,5	4,4	3,3 –	80	13,7	0,9	0,18*
28. Žrnovnica	12	4,2	2,0	3,7 –	47,6	8,7	1,5	0,18*
29. Modro Oko	12	13,1	14,3	9,4 –	109	52,1	0,5	0,68**

* slabo korozivno/low corrosiveness; ** vrlo korozivno/high corrosiveness; – hipotenzivno/hypotensive; + hipertenzivno/hypertensive

Tablica 2. *Koncentracije Na (mg/L) u površinskim vodama Dalmacije (2003. god.)*
Table 2. *Sodium concentrations (mg/L) in Dalmatian surface waters (2003)*

Mjerne postaje Sampling sites	Broj uzoraka Sampling Sites Number	Aritmetička sredina Arithmetic mean concentration	Standardna devijacija, (–) Standard deviation, (–)	Medijan Median	Koeficijent varijabilnosti, % Variability coefficient, %	Maksimalna koncentracija Maximum concentration	Minimalna koncentracija Minimum concentration	Koeficijent korozivnosti K1, (–) Corrosion coefficient K1, (–)
1. Crpna stanica Dolac Pump station Dolac	12	3,3	2,2	3,0 –	66,6	7,8	0,8	0,18*
2. Štikada	12	2	1,3	1,6 –	65	4	0,2	0,16*
3. Josetin Most	12	1,4	1,4	1,0 –	100	3,4	<0,1	0,17*
4. Zrmanja Žegar	12	2,5	2,4	1,7 –	96	8,2	0,4	0,16*
5. Zrmanja Muškovci	12	2,6	1,8	2,5 –	69,2	5,7	<0,1	0,19*
6. Krka Knin	12	10,1	4,5	10,6	44,5	19,9	0,1	0,19*
7. Čikotina Lađa	12	14,7	12,5	12,2	85	38,5	0,4	0,17*
8. Cetina Prančevića brana/dam	12	8,7	11,3	4,3 –	129	39,7	<0,1	0,16*
9. Cetina Vinalić	12	17,2	18,1	9,6 –	105	63,9	1,1	0,10*
10. Ušće Rude	12	4,5	3,4	3,5 –	75,5	9	0,3	0,10*
11. Cetina Gubavica	12	9,3	8,3	7,5 –	89,2	24,8	0,4	0,12*
12. Cetina Trilj	12	4,5	2,5	4,6 –	55,5	96	<0,1	0,17*
13. Cetina ispod brane Cetina below dam	12	17,2	21,9	6,3 –	127	74	2,0	0,19*
14. Cetina Blato n/C	12	11,2	9,6	8,8 –	85,7	33,5	0,0	0,18*
15. Cetina Zadvarje	12	13,7	6,8	14,4	49,6	23	1,6	0,19*
16. Cetina Radmanove mlinice	12	22	15,3	22 +	69,5	46,9	0,9	0,17*
17. Staševica	12	16,1	6,6	17,6	40	28	6,3	0,18*
18. Vrljika Kamen most	12	2,6	2,1	2,6 –	80,7	6,4	<0,1	0,17*
19. Neretva Čapljina	12	22,8	14,8	17,1	64,9	53,9	10,6	0,20*
20. Stara Neretva kraj	12	177,9	217,2	95,3 +	122	733	4	2,1**
21. Mislina	12	329,2	423,7	42,5 +	128	1144	1,9	3,2**
22. Kosa	12	368	587	43,2 +	159	1793	3,0	2,6**
23. Neretva Opuzen	12	642,6	722,7	502 +	112	2153	4,3	0,17*
24. Ljuta	12	3,4	4,3	2,4 –	126	15,3	<0,1	0,19*
25. Jadro na ulazu u ribnjak Jadro at the entrance to fishpond	12	4,1	3,9	3,1 –	95	12,3	<0,1	0,2*

* slabo korozivno/low corrosiveness; ** vrlo korozivno/high corrosiveness; – hipotenzivno/hypotensive; + hipertenzivno/hypertensive

Tablica 3. *Koncentracije Na (mg/L) u podzemnim vodama Dalmacije (2003. god.)*
Table 3. *Sodium concentrations (mg/L) in Dalmatian underground Waters (2003)*

Mjerne postaje Sampling sites	Broj uzoraka Sampling sites number	Aritmetička sredina Arithmetic mean concentration	Standardna devijacija, (–) Standard deviation, (–)	Medijan Median	Koeficijent varijabilnosti, % Variability coefficient, %	Maksimalna koncentracija Maximum concentration	Minimalna koncentracija Minimum concentration	Koeficijent korozivnosti K1, (–) Corrosion coefficient K1, (–)
1. Bokanjac	12	19,5	16,1	14,1	82,5	53,2	3,1	0,84 **
2. Golubinka	12	14,1	10,9	11,1	77,3	34,7	3	1,8 **
3. Boljkovac	12	173	161	124,3 +	93	578	<0,1	1,6 **
4. Jandrić	12	23	28,4	15,3	123	111	5,6	0,8 **
5. Gustirna	12	25	23,1	14,4	92,4	71,2	5	0,6
6. Nereza	12	276	497,4	72,7 +	180	1610	2,5	0,7 **

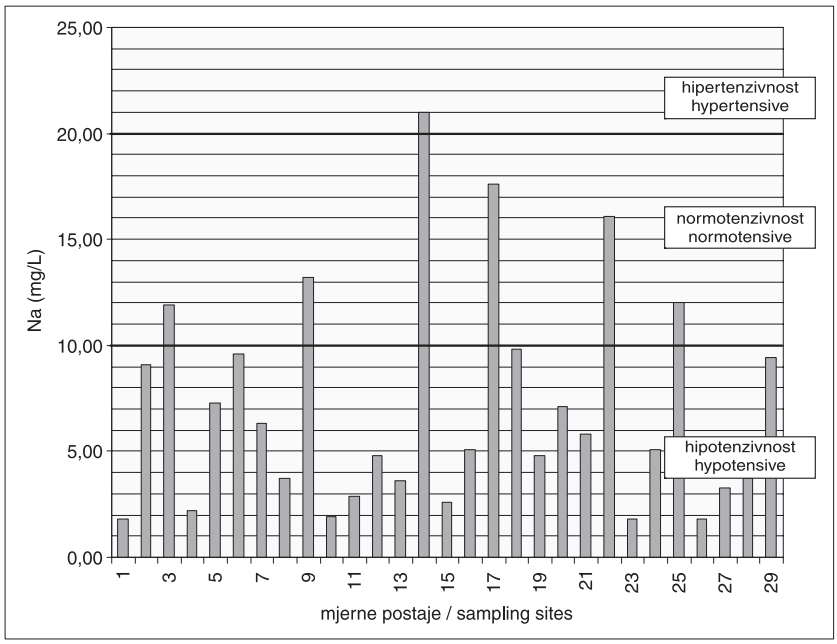
* slabo korozivno/low corrosiveness; ** vrlo korozivno/high corrosiveness; – hipotenzivno/hypotensive; + hipertenzivno/hypertensive

izražena medijanom je 124,3 mg/L, a u Nerezi je 72,7 mg/L, što te vode svrstava u hipertenzivne vode.

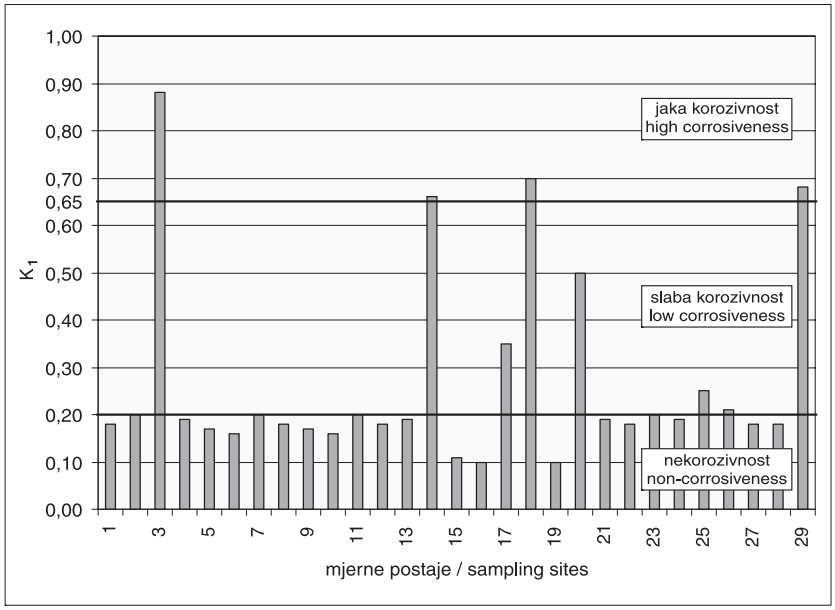
Prema koeficijentu korozivnosti K_1 sve su istražene podzemne vode vrlo korozivne (slika 7.). Maksimalne koncentracije natrija su u podzemnim vodama bile od 34,7 (Golubinka) do 1610 mg/L Na (Nereza), a minimalne koncentracije od manje od 0,1 (Boljkovac) do 5,6 mg/L Na (Jandrići). Istražene podzemne vode su normotenzivne (67%) i hipertenzivne (33%).

Rasprava

Dalmacija spada u krško područje na kojem postoje nadzemni i podzemni krški fenomeni, od kojih su potonji znatno složeniji, a uvjetovani su geološkim sastavom krša. Tako u



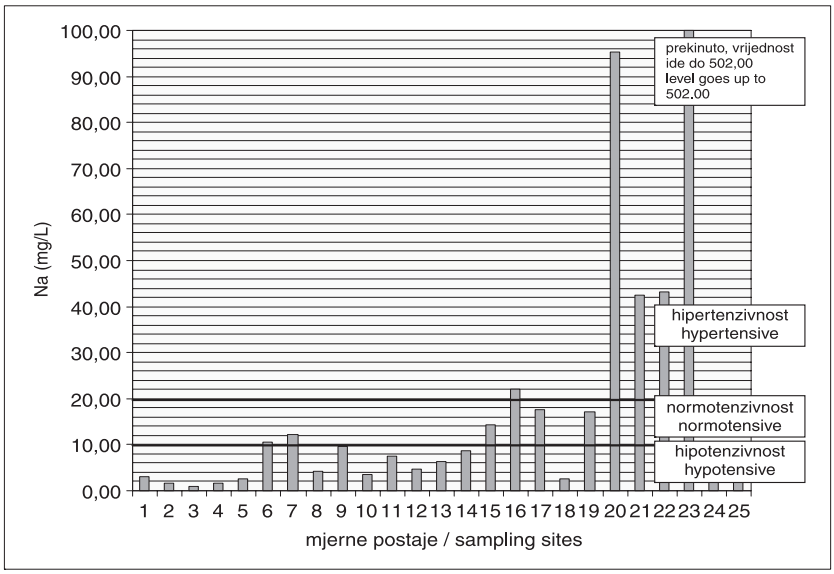
Slika 2. *Koncentracije natrija (mg/L) izražene medijanom u izvorskim vodama Dalmacije (2003. g.)*
Figure 2. *Sodium concentrations (mg/L) expressed by the median in Dalmatian spring waters (2003)*



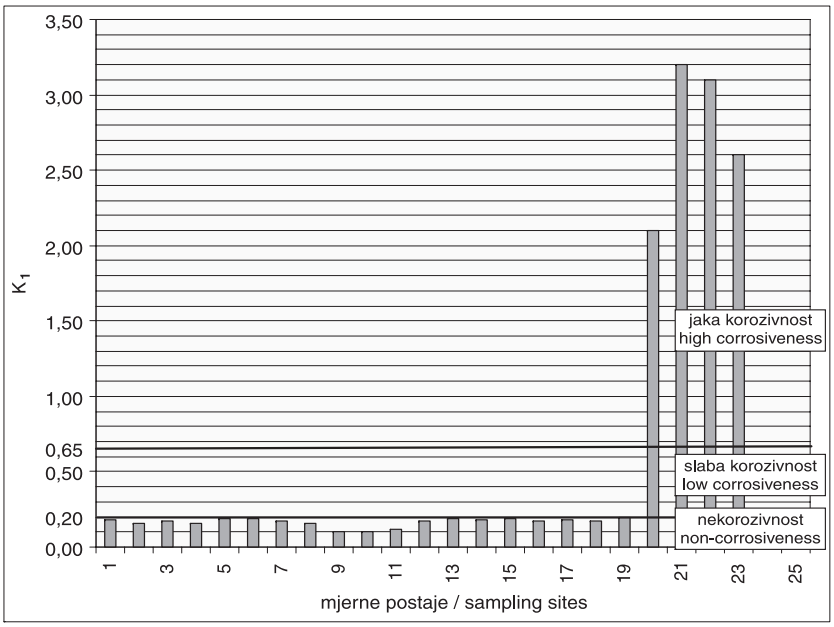
Slika 3. *Koeficijent korozivnosti K_1 u izvorskim vodama Dalmacije (2003. g.)*
Figure 3. *Corrosion coefficient K_1 in Dalmatian spring waters (2003)*

krškom području pretežu naslage vodopropustljivog vapnenca, razlomljenog od rasjedanja i od boranja. Oborinske se vode brzo gube s površja, prodirući kroz vapnenačke pukotine koje se zbog otjecaja vode sve više proširuju i čine veliki vodospremnik podzemnih voda. Otjecanje podzemnih voda akumuliranih u vapnencu prema nižim razinama od kojih je najniža ona morska priječe naslage nepropustljivih ili slabopropustljivih stijena različitih litoloških formacija. Dolomiti i dolomitični vapnenci najvažniji su u zaustavljanju podzemnih voda. Te stijene imaju izolacijsku ulogu u odnosu na kolanje podzemnih voda. Kao barijere zaustavljaju podzemne tokove i prisiljavaju ih da koncentrirano izbijaju kao izvori ili ih tok podzemne vode sifonski podiže, pa se pojavljuju u moru kao vrulje. Tu barijeru često čini samo more koje usporava protjecanje podzemne vode pa se ona pojavljuje kao priobalni izvor. U najjačim dalmatinskim priobalnim izvorima izbija podzemna krška voda, koja protječe iz udaljenih krških područja i iz njihovih naplavnih polja, u kojima se ponorima uz rubove brda, najviše uz rasjede kraj nepropustljivih stijena, voda cijedi u podzemlje.

Zatvorena krška polja u Dalmaciji jesu slijevna područja u kojima se voda skuplja, podzemnim tokovima otječe i na nekim područjima izvire dajući mnogo vode.[26] Većina je izvora služila kao baza za vodozahvate gradskih vodovoda u priobalnom području Dalmacije. Tako podzemna voda Bokanjac opskrbljuje Zadar, izvori Kakma i Biba Biograd i Benkovac, izvor Čikole Drniš, Jaruga i Jandrić Šibenik, Jadro Split i Trogir, Klokun opskrbljuje Ploče, Ombla Dubrovnik, a izvor Duboke Ljute Cavtat i Ćilipe. Mala Ruda iskorištava se za novi sinjski vodovod, a izvor Prud za Pelješac i Korčulu. Spomenutim većim izvorima je mogućnost vodoopskrbe izvorskom vodom praktički iscrplje-



Slika 4. *Koncentracije natrija (mg/L) izražene medijanom u površinskim vodama Dalmacije (2003. g.)*
Figure 4. *Sodium concentrations (mg/L) expressed by the median in Dalmatian surface waters (2003)*



Slika 5. *Koeficijent korozivnosti K_1 u površinskim vodama Dalmacije (2003. g.)*
Figure 5. *Corrosion coefficient K_1 in the surface Dalmatian water (2003)*

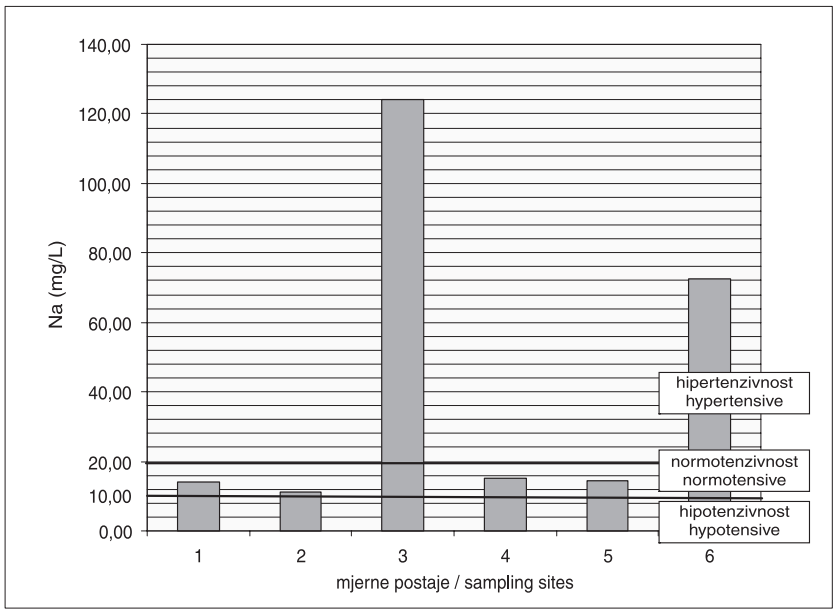
na. Površinska voda dalmatinskih rijeka zahvaćena je na rijeci Cetini kraj Gata i Zadvarja i na rijeci Zrmanji, a uskoro će se zahvatiti i rijeka Krka.

U krškim vodama Dalmacije ima više bikarbonata nego klorida i sulfata, zbog toga što voda dolazi najčešće u dodir s vapnencem i dolomitom, naslage su sulfatnih minerala razmjerno rijetke i teže topljive, a kloridnih minerala nema. U mnogim se krškim vodama javljaju veće koncentracije klorida, što je posljedica utjecaja mora, i to ili zbog izravnog miješanja morske vode s riječnom vodom ili zbog prodiranja mora u podzemne tokove. U tim se vodama, osim povećanih koncentracija klorida, povećava i koncentracija natrija i magnezija. Sulfati i kloridi u nekim krškim vodama, za razliku od bikarbonata, veoma variraju i ovise o razini podzemnih voda odnosno oborinama.

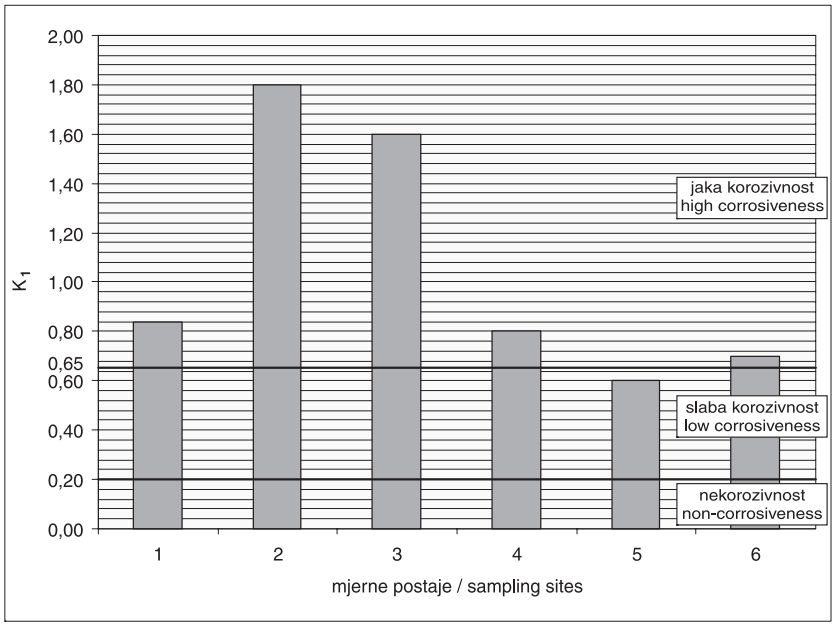
Koncentracije natrija izražene medijanom u vodama Dalmacije, tijekom 2003. godine, varirale su od 1,8 mg/L Na, u izvorskim vodama, do 502 mg/L Na, u površinskim vodama. Prema studiji provedenoj u Kanadi[27] koncentracije natrija izražene medijanom kretale su se u užem rasponu, od 0,3 do 242 mg/L Na.

Prema podjeli pitke vode na hipotenzivne (< 10 mg/L Na), normotenzivne (od 11 do 20 mg/L Na) i hipertenzivne (> 20 mg/L Na), koje smo odredili tako što smo koncentraciju natrija povezivali projektivno s pojmom arterijskog tlaka znajući da povećana koncentracija natrija u krvi povećava krvni tlak, od svih istraženih šezdeset voda u Dalmaciji, 64% voda se svrstava u hipotenzivne vode, 20% u normotenzivne, a 16% u hipertenzivne, što će reći da prelaze preporučenu koncentraciju do 20 mg/L Na, koja karakterizira i hipotenzivnu i normotenzivnu pitku vodu.

Prema koeficijentu korozivnosti K_1 od svih istraženih šezdeset voda u Dalmaciji, 70% voda se svrstava u nekorozivne vode (K_1 manji od 0,2), 6,7% voda se svrstava u slabo korozivne (K_1 od 0,2 do 0,65), a 23,3% voda se svrstava u vrlo korozivne (K_1 veći od 0,65).



Slika 6. *Koncentracije natrija (mg/L) izražene medijanom u podzemnim vodama Dalmacije (2003. g.)*
Figure 6. *Sodium concentrations (mg/L) expressed by the median in Dalmatian underground waters (2003)*



Slika 7. *Koeficijent korozivnosti K_1 u podzemnim vodama Dalmacije (2003. g.)*
Figure 7. *Corrosion coefficient K_1 in the Dalmatian underground waters (2003)*

Prema Freisovu[28] mišljenju primarni čimbenik koji povezuje natrij i hipertenziju je izvanstanični volumen koji uključuje volumen plazme. Natrij je važan za hipertenziju jer je glavni čimbenik u određivanju volumena izvanstanične tekućine. Višak soli u prehrani može preraditi normalni ljudski bubreg, a da se ne povećava volumen izvanstanične tekućine. Međutim ako se poremeti funkcija bubrega i pri umjerenom uzimanju natrija, taj se prostor povećava i hipertenzija se pogoršava. Za razliku od toga, tada i samo tada je natrij ograničen u prehrani, do onog trenutka kada se smanjuje izvanstanična tekućina, dolazi do znatnog pada krvnog tlaka kod čovjeka.

Ljudi koji pate od hipertenzije trebali bi piti normotenzivnu odnosno hipotenzivnu vodu. Koncentracije natrija u pitkoj vodi treba longitudinalno ispitati zajedno s povećanjem zdravstvenih podataka. Posebno je važno što će tako prikupljeni podaci omogućiti sustavno praćenje natrija u pitkim vodama i omogućiti provedbu brzih preventivnih mjera za smanjenje koncentracije natrija, bilo s pomoću reverzne osmoze ili zamjene izvora pitke vode. Natrij treba uključiti u praćenje kakvoće vode, jer njegove razine mogu biti zanimljive onima koji propisuju dijetu za svoje pacijente.

Zaključak

Koncentracije natrija su praćene u izvorskim, površinskim i podzemnim vodama Dalmacije, tijekom 2003. godine, da bi se proučio njihov utjecaj na ljudsko zdravlje odnosno arterijsku hipertenziju i kardiovaskularne bolesti.

Koncentracije natrija izražene medijanom bile su u izvorskim vodama od 1,8 do 17,6 mg/L Na. Varirale su od 32% do 21,7%. Prema koeficijentu korozivnosti K_1, 83% izvorskih voda svrstava se u nekorozivne vode (K_1 manji od 0,2), a 17% u slabo korozivne (K_1 od 0,2 do 0,65). Od ukupno

istraženih 29 izvorskih voda, 75,8% voda se svrstava u hipotenzivne (< 10 mg/L Na), 20,7% u normotenzivne (od 11 do 20 mg/L Na) i 3,5% u hipertenzivne vode (>20 mg/L Na).

Koncentracije natrija izražene medijanom u površinskim vodama bile su od 1 do 502 mg/L Na. Varirale su od 40% do 159%. Prema koeficijentu korozivnosti K_1, 84% površinskih voda svrstava se u nekorozivne vode, a 16% u vrlo korozivne. Od svega istraženih 25 površinskih voda, 64% voda se svrstava u hipotenzivne, 20% u normotenzivne i 16% u hipertenzivne.

Koncentracije natrija izražene medijanom u podzemnim vodama bile su od 11,1 do 124,3 mg/L Na. Varirale su od 77,3% do 180%. Prema koeficijentu korozivnosti K_1 sve se podzemne vode svrstavaju u vrlo korozivne vode. Istražene podzemne vode su normotenzivne (67%) i hipertenzivne (33%). Od svih istraženih šezdeset voda u Dalmaciji, tijekom 2003. godine, 70% se voda svrstava u nekorozivne vode, 6,7% u slabo korozivne, a 23,3% voda u vrlo korozivne.

Prema rezultatima istraživanja šezdeset voda, 64% ih se svrstava u hipotenzivne vode, 20% u normotenzivne, a 16% u hipertenzivne.

Na temelju koncentracija natrija trebalo bi proučavati stanje zdravlja u populaciji koja pije vodu s različitim koncentracijama natrija.

LITERATURA

1. *Ontario Ministry of the Environment*. Outlines of analytical methods: a guide to the occurrence, significance, sampling and analysis of chemical and microbiological parameters in water sediment, soil, vegetation and air. Coordinated by Water Quality Section Laboratory Services Branch, Toronto 1981.
2. *Kaić-Rak A, Antonić K*. Tablice o sastavu namirnica i pića. Hrvatski zavod za javno zdravstvo Republike Hrvatske, 1990.
3. *Finberg L, Kiley J, Luttrel CN*. Mass accidental poisoning in infancy, J Am Med Assoc 1963;184:187.
4. *Plavšić F, Žuntar I*. Uvod u analitičku toksikologiju. Zagreb: Školska knjiga; 2005. (u tisku).
5. *Weast RC*. Sodium. U: Handbook of chemistry and physics. 52nd edition. Cleveland, CRS Press, str. 1971–1972.
6. *Shab BG, Giroux A, Belonje B*. Sodium and potassium content in the Canadian diet. Nutr Res 1982;2:669.
7. *Bowser WE, Milne RA, Cairns RR*. Characteristics of the major soil groups in an area dominated by solonetzic soil. Can J Soil Sci 1962; 42:165.
8. *McConnell HH, Lewis J*. Add salt to taste, Environment 1972;14:38.
9. *Tuthill RW, Calabrese EJ*. Elevates Sodium Levels in the Public Drinking Water as a Contributor to Elevated Blood Pressure Levels in the Community. Arch Environ Health 1979;34:197–202.
10. *EPA (U.S. Environmental Protection Agency)*. Drinking Water Regulations and Health Advisories. Washington: Environmental Protection Agency; 1996.
11. *Hofman A*. Blood pressure and sodium intake: evidence from two Dutch Studies. U: Advances in modern environmental toxicology. Inorganics in drinking water and cardiovascular disease. Princeton, Princeton Sci Publ Co; 1985, str. 4.
12. *Calabrese EJ, Tuthill RW*. The Massachusetts blood pressure study. Part 3. Experimental reduction of sodium in drinking water: effects on blood pressure. U: Advances in modern environmental toxicology. Inorganics in drinking water and cardiovascular disease. Princeton: Princeton Sci Publ Co; 1985;9:19.
13. *Margetts BM, Armstrong BK*. Water sodium, blood pressure and cardiovascular mortality in western Australia. U: Advances in modern environmental toxicology. Inorganics in drinking water and cardiovascular disease. Princeton: Princeton Sci Publ Co; 1985;9:69.
14. *Tuthill RW, Calabrese EJ*. The Massachusetts blood pressure study. Part 4. Modest sodium supplementation and blood pressure change in boarding School student. U: Advances in moden environmental toxicology. Inorganics in drinking water and cardiovascular disease. Princeton: Princeton Sci Publ Co; 1985;9:69.
15. *Bauber TR*. Stamber J, Stamber R, Pullman TN (ur). U: Environmental factors in hypertension. Grune and Stratton; New York, 1967.
16. *World Health Organization*. Sodium, chlorides and conductivity drinking water. EURO Reports and Studies No. 2. Regional office for Copenhagen, Europe. 1979.
17. *World Health Organization*. Guidelines for drinking-water quality. Vol. 2. Health criteria and other supporting information. Geneva, 1984; 145–51.
18. *U.S. Environmental Protection Agency*. Statement of basis and purpose for the national interim primary drinking water regulations, 1975.
19. *National Academy of Sciences, National Academy of Engineering*. Water quality Criteria, 1972. U.S. National Research Council: Washington; 1974.
20. American Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater, Washington: APHA, 1975;505.
21. *Larson TS, Scold RW*. Laboratory studies Relating Mineral Quality of Water to Corrosion of Steel and Cast Iron. Corrosion 1958;16.
22. *Štambuk-Giljanović N, Matoković B*. Information subsystem of the chemical coefficients K_1-K_2 as the base for the study of the ecological factors that influence human health. J Med Syst 1999;23:159–69.
23. *Štambuk-Giljanović N*. Characteristics of water resources in Dalmatia according to established standards for drinking water. J Water Supply Res Technol Aqua 2003;52(4):307–18.
24. *Štambuk-Giljanović N*. Comparison of Dalmatian water evaluation indices. Water Environ Res 2003;75(5):388–405.
25. *Štambuk-Giljanović N*. The quality of water resources in Dalmatia. Environ Monit Assess 1005;104:235–68.
26. *Štambuk-Giljanović N*. Vode Dalmacije. Split/Zagreb: Zavod za javno zdravstvo Županije splitsko-dalmatinske, Hrvatske vode, 1994.
27. *Subramanian KS, Méranger JC*. A survey for sodium, potassium, barium, arsenic, and selenium in Canadian drinking water supplies. A Spectrosc 1984;5:34.
28. *Freis ED*. Modern management of hypertension. Washington: Veterans' Administration, 1973;2.

* * *

Vijesti
News

8. HRVATSKI KONGRES ENDOSKOPSKE KIRURGIJE
S MEĐUNARODNIM SUDJELOVANJEM

7.—9. prosinca 2006., Hotel »Westin«, Zagreb

Za sve potrebne obavijesti i prijavu obratite se:

prim. dr. sc. Boris Ružić, dr. Elizabeta Glavan
KB »Sestre milosrdnice«, Klinika za kirurgiju
10 000 Zagreb, tel./faks: 3787-322, 3768-292, mob. 091/2333-590
e-mail: hdek@kbsm.hr; ruzicb@kbsm.hr; endoskopskodrustvo@gmail
http://www.hdek.com.hr

Osvrt
Editorial

ŽENE I MEDICINSKO UMIJEĆE – POVIJESNI OGLED

WOMEN AND MEDICAL SKILL – HISTORIC VIEW

EUGENIJA ŽUŠKIN, MARTINA PIASEK, GUSTAV PIASEK, MARKO ŠARIĆ, JADRANKA MUSTAJBEGOVIĆ, TANJA SUŠEC*

Deskriptori: Liječnice – povijest

Sažetak. U povodu obljetnice izdavanja dozvole obavljanja liječničke prakse ženama u Hrvatskoj 28. lipnja 1903. opisan je povijesni razvoj uloge žena u medicinskoj struci i znanosti. Dokazi o aktivnostima žena kao liječnica sežu u stari Egipat 2500. g. prije Krista. Tijekom 11. i 12. stoljeća u Europi žene se počinju upisivati na medicinske škole, no tek sedam stoljeća kasnije izjednačuju se s muškim kolegama u pravima upisa na medicinske fakultete i obavljanju prakse. Najčešće se bave ženskim bolestima, porodništvom, kozmetikom te bolestima kože i očiju. Tijekom 18. i 19. stoljeća u Europi, SAD-u i Kanadi broj liječnica znatno se povećava. Prva liječnica Hrvatica bila je Milica Šviglin Čavov. Promovirana je godine 1893. u Zürichu i radila je izvan domovine. Prva liječnica koja je obavljala praksu u Hrvatskoj bila je 1906. Karola Maier Milobar. Prva doktorica medicine promovirana na Medicinskom fakultetu u Zagrebu nakon njegova otvaranja 1917. bila je Kornelija Sertić. Na kraju članka dan je pregled aktualne zastupljenosti žena u zdravstvu, studijima medicine, medicinskim istraživanjima i vodećim akademskim funkcijama u Hrvatskoj.

Descriptors: Physicians, women – history

Summary. By the Banal edict of 28 June 1903, while the country was part of the Austrian-Hungarian monarchy, women physicians in Croatia were granted permission to carry out medical practice. In the memory of that occasion a historical overview of the women's role in medical science and practice is presented. The evidence of women's medical skills dates back to 2500 BC in Ancient Egypt. The 11th and 12th centuries saw first women gain access to medical schools in Europe. Women doctors practiced mainly gynaecology, obstetrics, cosmetics, skin and eye diseases. It took another seven centuries for them to be treated as men's equals as far as medical training and permission to work were concerned. In the 18th and 19th centuries the number of female physicians greatly increased in Europe, USA, and Canada. In Croatia the first woman medical doctor was Milica Šviglin Čavov, who graduated from the Medical School in Zürich in 1893, but was not allowed to work in the home country. The first woman to practice medicine in Croatia was Karola Maier Milobar in 1906. The first woman to have graduated from the Medical School in Zagreb, capital of Croatia, following its opening in 1917, was Kornelija Sertic The paper concludes with a view of the present-day role of women in medical practice, education and science.

Liječ Vjesn 2006;128:114–121

O ženama u medicini kroz stoljeća, kao i o prvim hrvatskim liječnicama pisala je nedavno preminula Biserka Belicza. Ovaj naš jubilarni osvrt ujedno je podsjećanje i izraz našeg poštovanja toj uglednoj liječnici i znanstvenici na području povijesnog istraživanja biomedicinskih znanosti u nas.

Dozvola za obavljanje liječničke prakse *ženskim doktorima cielokupnog liečništva* u Hrvatskoj donijeta je Banskom naredbom od 28. lipnja 1903. godine. U to vrijeme Hrvatska je u sastavu Austrougarske Monarhije. Tek nakon tog datuma doktorice medicine, koje su svoje diplome tada stjecale izvan Hrvatske, smjele su raditi u domovini. Prošlo je stotinu godina otkad je u Hrvatskoj radila prva Hrvatica – diplomirana doktorica medicine. To je 1906. bila Karola Maier Milobar. U povodu tih povijesnih datuma željeli smo ukratko prikazati ulogu žene-liječnice kroz povijest u svijetu i na našem tlu i usporediti je sa zastupljenošću žena u medicinskim strukama i znanosti u Hrvatskoj danas.

Uloga žene u medicini tijekom stoljeća u svijetu

Uloga žena u znanosti, posebice u medicini, mijenjala se kroz povijest. Edukacija i obavljanje medicinske profesije ženama su dopuštani postupno tijekom 18. i 19. stoljeća u zemljama Europe, SAD-u i Kanadi. Žene su se tradicionalno od pradavnih vremena bavile prirodnim liječenjem, porodništvom, vidanjem rana i ravnanjem kostiju.[1] U starom vijeku to su bile i svećenice određenih bogova.[1–3]

Staroegipatsko razdoblje

U starom Egiptu tijekom mnogih godina žene su radile kao liječnice. Štovanje Izide, božice medicine, bilo je često. Njezine svećenice smatrane su *ozdraviteljicama* koje su moć liječenja dobile od bogova.[4,5] Egipatski podaci iz godine 1550. godine prije Krista opisuju žene kao studentice i nastavnice na medicinskoj školi u Heliopolisu i Saisi, a obavljale su čak i kirurške zahvate.[6] Ilustracije žena koje

* **Škola narodnog zdravlja »Andrija Štampar«, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (prof. dr. sc. Eugenija Žuškin, dr. med.; prof. dr. sc. Jadranka Mustajbegović, dr. med.); **Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada, Zagreb** (dr. sc. Martina Piasek, dr. med.; akademik Marko Šarić, dr. med.); **Županijska bolnica Varaždin** (prim. Gustav Piasek, dr. med.); **Knjižnica Kliničke bolnice »Sestre Milosrdnice«, Zagreb** (Tanja Sušec, prof.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. E. Žuškin, Škola narodnog zdravlja »Andrija Štampar«, Rockefellerova 4, 10 000 Zagreb. e-mail: ezuskin@snz.hr

Primljeno 10. lipnja 2005., prihvaćeno 15. prosinca 2005.

obavljaju operacije na tijelu česte su u grobnicama i hramovima u Egiptu upućujući na to da su žene u liječničkom umijeću bile prisutne i kao takve prihvaćene.

Najstariji arheološki nalazi koji pokazuju žene u liječničkim poslovima jesu slike na zidovima groba Ramzesa III. blizu Tutankamonove grobnice.[7] Iskopine grobnice Akhet-Hetep u Gizi otkrile su spomenik u počast majci Peseshet koja je nazivana brojnim titulama, između ostalih i *nadglednica liječnica*. Peseshet je vjerojatno prva žena u svijetu poznata kao liječnica koja je djelovala u vrijeme izgradnje piramida u Egiptu oko 2500. godine prije Krista. Druga poznata liječnica u starom Egiptu je Tave, koja je živjela i djelovala oko 300. godine prije Krista.[8]

Starogrčko razdoblje

U klasičnoj Grčkoj žene su bile poznate po svome medicinskom znanju, osobito u liječenju biljem i biljnim pripravcima. Artemizija i Karija, koje su živjele oko 5. stoljeća prije Krista, učile su medicinu i bile botaničarke. Navodi se da je u Ateni u 4. stoljeću prije Krista radila kao liječnica Fanostrata.[2]

U staroj Grčkoj i neke su božice štovane zbog vjerovanja u njihovu sposobnost ozdravljenja. Tako se vjerovalo da Božica Atena liječi sljepoću, Hera je bila božica zaštitnica općeg zdravlja žena, a Higijea, ženska verzija Eskulapa (Asklepija), te Panaceja bile su *posvećene smrtnice* koje su posjedovale znanja i vještine liječenja.[4,9–11] Grčke liječnice podučavale su medicinu, brinule se za bolesne i rodilje te operirale. Filista (318.–327. prije Krista) bila je veoma uspješna predavačica medicine. Postoji legenda starorimskog autora Higina iz 1. stoljeća o djevojci Agnodici iz Atene (r. oko 300. godine prije Krista) koja se prerušila u muškarca kako bi mogla učiti medicinu kod znamenitog aleksandrijskog liječnika i anatoma Herofila, a nakon završetka studija bila je omiljena među ženama koje je porađala i liječila te zbog toga bila progonjena od muških kolega. Iako za njezino postojanje nema dokaza, lik Agnodice opće je prihvaćena metafora i u povijesti medicine spominje se kao začetnica primaljstva odnosno žena u liječništvu uopće. U 1. stoljeću spominje se i Aspazija. Ona je u svojoj raspravi preporučivala posebne dijete i vježbe za trudnice te uporabu uložaka i biljnih preparata za kontracepciju.[5]

Starorimsko razdoblje

U doba staroga Rima liječnice su bile veoma česte. Arheološki nalazi pružaju vrijedne podatke o liječnicama nazivanim *medicae* koje su se bavile kirurgijom i zubarstvom te bile potpuno ravnopravne s muškarcima.[12,13] U to vrijeme liječnice su također česte u germanskih *barbara*. Posebno su tražene liječnice-robinje i one su imale visoku cijenu na tržištu. U Justinijanovu zakonu ne pravi se razlika između liječnika i liječnica pa se zajedno spominju kao *medici utriusque sexus*.[14]

Starokinesko razdoblje

Prema dostupnim povijesnim dokumentima u Kini u staro doba nije postojala diskriminacija prema liječnicama.[15] Žene su često liječile kraljice, dobivale počasna zvanja liječnica i uživale jednako poštovanje kao i muški kolege. Bolnice i ljekarne vodile su žene s medicinskom izobrazbom. I u najnovije doba na medicinskim školama u Kini sveprisutne su žene.

Srednji vijek u Europi

Medicina u srednjem vijeku u Europi bila je pod utjecajem grčke, arapske, židovske i starorimske medicine. U kontinentalnoj Europi, kao i u Engleskoj, žene su odavno bile poznate kao primalje odnosno iscjeliteljice. U to vrijeme u Engleskoj ženama je dopušteno prakticirati medicinu, premda im nije dopušteno studirati na sveučilištima. Maha, kraljica Irske i božica magije, utemeljila je 600. godine prije Krista bolnicu koja je bila u uporabi tijekom sljedećih šest stotina godina.[10]

Unutar samostana žene su se slobodno intelektualno razvijale i glavnina znanstvenika u to doba pripadala je crkvenim redovima. Najutjecajnija znanstvenica u srednjem vijeku bila je Hildegarda od Bingena (1098.–1179.), nadstojnica benediktinskog samostana u Njemačkoj. Pisala je o kozmologiji, medicini, botanici, zoologiji i geologiji. Prva je žena koja je opisivala biljke korisne za liječenje u svojoj knjizi »Physica«.[16] Autorica je dvaju medicinskih rukopisa o ljekovitosti biljaka i minerala te o patofiziologiji bolesti. Njezini ljekarnički pripravci bili su djelomice biljni, a djelomice spiritualni/magični.

Uloga žena u medicini povećavala se tijekom srednjeg vijeka. Međutim, novo-osnovana sveučilišta u Europi nisu dopuštala upis ženama, osim u Italiji. Medicinska škola u Salernu, u Italiji, bila je prva u Europi u koju je u 11. stoljeću bio dopušten upis i edukacija za žene. U to vrijeme liječnice u Salernu, osim što su se bavile ginekologijom, porodništvom, neplodnošću, kozmetikom, kožnim i očnim bolestima te emocionalnim stresom, dobivaju i pravo obavljati kirurško liječenje.[17] Smatra se da je u 12. stoljeću prva žena i član fakultetskog vijeća koja je sudjelovala u medicinskoj nastavi bila poznata učiteljica salernske škole, *matrona sapiens* Trotula.[4,18] Liječnice sa Sveučilišta u Salernu objavile su nekoliko medicinskih tekstova uključujući i prvu knjigu o ženama u medicini.[1,3,17]

U starije vrijeme srednjeg vijeka, aristokratske žene, čak i kraljice, bile su vješte u određenim područjima medicine i pokazivale zanimanje za otvaranje bolnica. Tako je Eudoksija, kraljica i žena kralja Teodozija, utemeljila u 5. stoljeću bolnicu u Jeruzalemu. Kraljica Julia Anicia (472.–512.) bila je zainteresirana za medicinu, a njezin ilustrirani kodeks Dioskoridova herbarija sačuvan je do današnjih dana. Od 7. stoljeća otvarane su bolnice koje je nadzirala crkva i organizirale opatice.[19]

Na području Mletačke Republike već u srednjem vijeku bilo je liječnica.[3] Među njima posebno se spominje dona Bortola koja je radila u Piranu te Rovinju, gdje je umrla 1582. godine. Medica Otonella navodi se u 17. stoljeću u Kopru. Umrla je kao žrtva epidemije kuge u Kopru.[3]

U vrijeme progona vještica od 15. do 17. stoljeća žene su bile isključene iz medicinske profesije i zabranjen im je pristup u medicinske škole. U Engleskoj i Francuskoj, zakoni kojima su se uređivale dozvole za rad i osnivanje udruga, branili su ženama obavljanje liječničke prakse. Ako su posjedovale stručna znanja, najčešće kao iskusne travarice i iscjeliteljice, žene su nazivane šarlatankama i vještičama. Procjenjuje se da je između 1400. i 1700. godine bilo pogubljeno najmanje 100.000 do najviše do 9,000.000 osoba, ponajprije žena, koje su bile optužene da su vještice.[20]

Razdoblje 18. do 20. stoljeća

U prvoj polovici 18. stoljeća u Engleskoj je učila medicinu Barbro Christiana Hastesko-Fortuna (1698.–1771.). Bila je nazivana *lady of a manor and physicians*.[21] Liječila je

očne bolesti u ljudi svih društvenih slojeva i na velikom području. U to vrijeme u Francuskoj je bila veoma poznata Marie Marguerite Biheron (1719.–1795.) koja je imala istaknutu ulogu u učenju i medicinskoj upotrebi anatomskih podataka. Njezin doprinos omogućio je važna poboljšanja u operativnim granama, osobito u modernoj kirurgiji, što je ostvareno koncem 18. stoljeća.[22]

Prema dostupnim pisanim izvorima, prva liječnica koja je promovirana u Njemačkoj na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Halleu godine 1754. bila je Dorothea Christiane Erxleben-Leporin (1715.–1762.). Nakon nje na Medicinskom fakultetu u Giessenu promovirane su u doktorice medicine Regina Josepha von Siebold (1771.–1849.) godine 1815. te 1816. njezina kći Charlotte M. T. Heidenreich von Siebold (1788.–1859.).[2,3]

U drugoj polovici 19. stoljeća dopušten je upis ženama na švicarske medicinske fakultete u Zürichu, Lausanni i Ženevi. U to vrijeme je najliberalnije Sveučilište bilo u Zürichu. Godine 1863. na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zürichu promovirana je kao prva liječnica Miss Morgan. Njezin primjer slijedile su djevojke diljem Europe, uključujući i područje država bivše Jugoslavije. Prva Švicarka koja je promovirana u Zürichu 1874. godine bila je Marie Heim Vögtlin (1845.–1916.).

Godine 1894. promovirana je Austrijanka Gabriela Possaner von Ehrenthal (r. 1860.).[2,23–26] Nadesda Prokofjevna Suslova iz Rusije bila je prva žena koja je dobila naslov doktora medicine iz te zemlje u Zürichu godine 1867.[27] Budući da je Medicinski fakultet u Beču otvoren 1900. godine, prva žena koja je studirala medicinu i stekla naslov doktorice medicine unutar Austrije bila je Margarete Hoenigsberg Hilferding 1903. godine.[3,28]

U kasnom 19. stoljeću žene koje su stekle naslove doktorica medicine u Švicarskoj aktivno su se zalagale da se dopusti školovanje žena u medicini u državama njihova podrijetla. Najočitiji takav primjer je žestoka borba Belgijanke Anne Van Dienst (1842.–1916.) koja je stekla diplomu 1877. u Bernu. Rezultat njezinih nastojanja bila je promocija Clemence Everaert godine 1893. u Bruxellesu, prve žene koja je promovirana u Belgiji.[28]

U Sjedinjenim Američkim Državama početkom 19. stoljeća Harriot Kezia Hunt (1805.–1875.) bila je najvjerojatnije prva žena koja se samostalno izobražavala i javno liječila bolesnike.[29] Zalagala se za učinkovite metode terapije dugotrajnih bolesti, prava žena da se educiraju i obavljaju liječničku praksu i utemeljila je Žensko fiziološko društvo. Uspješno je primjenjivala zdravu prehranu i tjelovježbu u fizičkoj i mentalnoj higijeni. Nakon neuspjelih pokušaja upisa na studij medicine, godine 1853. dodijeljena joj je počasna titula doktorice medicine na Sveučilištu u Philadelphiji. Prva žena koja je postigla stupanj doktora medicine u Sjedinjenim Američkim Državama bila je Engleskinja Elizabeth Blackwell (1821.–1910.). To je bilo 1849. godine na Medicinskom fakultetu Geneva (današnji Hobart) u državi New York.[30,31] No ni nakon promocije, uz rijetke izuzetke, nije smatrana ravnopravnom s muškim kolegama, a u općoj zajednici tretirana je izrazito loše.[28] Blackwell je bila prva promicateljica preventivne medicinske zaštite, posebice zdravstvene zaštite žena, te osobne higijene liječnika s ciljem sprječavanja širenja zaraznih bolesti. Jedna od prvih kirurginja u vojsci SAD-a bila je Mary Walker (1832.–1919.).[32] Mary Putnam Jacoby (1842.–1906.) bila je istaknuta liječnica u drugoj polovici 19. stoljeća i prva žena primljena u Medicinsku akademiju New Yorka.[11,29,33]

U Velikoj Britaniji prve žene koje su dobile naslove doktorica medicine bile su Elizabeth Garrett Anderson (1836.–1917.) i Sophie Jex-Blake (1840.–1912.).[34,35] Prva je stekla službene dozvole za rad 1865.–1866. u Velikoj Britaniji i diplomu doktorice medicine 1870. na Sveučilištu u Parizu, a druga naslov doktorice medicine 1877. godine. Zajedno su osnovale Medicinsku školu za žene u Londonu, a Elizabeth Garrett Anderson i Elizabeth Blackwell osnovale su škole za izobrazbu žena u Americi i Engleskoj. Elsie Inglis (1864.–1917.)[36,37] bila je rođena u Indiji, diplomirala 1892. godine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Glasgowu i radila u Londonu i Edinburgu, posebice na poboljšanju medicinske zaštite žena.

U Kanadi je sve do vremena nakon II. svjetskog rata ukupno promovirano svega nekoliko žena.[38,39] Prva žena koja je obavljala liječničku praksu bila je Emily Howard Jennings Stowe (1831.–1903.). Promovirana je 1867. godine na Medicinskoj školi za žene u New Yorku. Prva žena koja je diplomirala u Kanadi godine 1894. na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Manitobi bila je Maude E. Abbott (1869.–1940.). Abbott je bila prva međunarodno priznata liječnica i znanstvenica na području prirođenih bolesti srca. Sastavila je atlas s opisom 1000 slučajeva potkrijepljen kliničkim, patološkim i morfološkim nalazima te ustanovila patofiziološku klasifikaciju kardiovaskularnih oštećenja koja je postala temeljem za razvoj kardiokirurgije. Također se bavila prenatalnom zaštitom i prepoznavanjem rizičnih čimbenika nasljeđa i okoliša.

Razdoblje 20. stoljeća

U bolnici Charité u Berlinu poznata židovska liječnica i znanstvenica Rachel Hirsch (1870.–1953.) bila je druga žena koja se ondje zaposlila.[40] Godine 1906. otkrila je da čvrste čestice iz vena mogu prijeći u arterije i mokraću (Hirschin učinak). U 1913. godini bila je prva žena imenovana profesorom medicine u Prusiji. Tijekom prvih desetljeća 20. stoljeća upotrebljavalo se nekoliko različitih vrsta psihoterapijskih metoda u liječenju psihoneuroza. U Stockholmu sredinom tridesetih godina prošlog stoljeća Tora Sandstrom (1886.–1949.) bila je prva psihoterapeutkinja.[41]

Margaret Kennard (1899.–1976.) bila je američka pionirka u eksperimentalnim istraživanjima o ponašanju i oporavku funkcije živčanog sustava.[42] Njezini poznati pokusi provedeni su na Sveučilištu Yale na majmunima tijekom kasnih 1930-ih i ranih 1940-ih godina.

Razdoblje moderne medicine rada i okoliša obilježeno je pionirskim djelovanjima dviju liječnica u Sjedinjenim Američkim Državama. Alice Hamilton (1869.–1970.) bila je jedna od prvih američkih liječnica uopće i prva koja je prepoznala i istraživala rizike i štetnosti profesionalnih izloženosti u SAD-u.[43,44] Bila je marljiva znanstvenica i uporna humanitarna djelatnica. Medicinski se izobražavala i usavršavala u SAD-u i Europi. Bila je prva profesorica Medicinskog fakulteta Harvard u Bostonu, dok su još svi studenti bili muškarci (a tako je ostalo do vremena nakon II. svjetskog rata). Druga po redu profesorica na Medicinskom fakultetu Harvard bila je Harriet L. Hardy (1905.–1993.).[45] Bila je specijalistica medicine rada i po području stručnih i znanstvenih zanimanja bliska s Alice Hamilton. Najvažniji doprinos H. L. Hardy je otkriće štetnih učinaka u profesionalno izloženih beriliju u tvornicama fluorescentnih žarulja. Hamilton i Hardy bile su suautorice drugog izdanja udžbenika »Industrial Toxicology«.[43]

Među znanstvenice koje su pridonijele međunarodnim znanostima na području biomedicine i srodnih područja ne smiju se zaobići dvije izuzetne osobe, dobitnice Nobelovih nagrada za znanost, Maria Salome Sklodowska ili Marie Curie (1867.–1934.) i njezina kći, Irène Joliot Curie (1897.–

1956.). Otkriće prirodne radioaktivnosti Marie Curie zajedno s otkrićem umjetne radioaktivnosti Irène i njezina supruga Jeana Frederica Joliota bili su temelji za uporabu rendgenskih zraka u dijagnostičke svrhe te uvođenje zračenja radijem u terapiju zloćudnih tumora u prvoj polovici 20. stoljeća.[46] Iako nije bila liječnica, Marie Curie se, osim nemjerljivo golemih doprinosa medicinskoj fizici i medicini uopće, odlikovala izrazitim humanitarnim težnjama i zamislima nastojeći uvijek djelovati tako da svoja otkrića usmjeri, kako je sama iskazivala, »za olakšanje ljudske patnje«. Pritom su i ona i njezina kći postale žrtvama štetnih zdravstvenih učinaka radioaktivnosti dokazujući i na vlastitoj žrtvi važnost upoznavanja štetnosti i zaštite od štetnih učinaka zračenja.

Žene u medicini na području država bivše Jugoslavije

Prva liječnica najvjerojatnije slavenskog podrijetla spominje se u 14. stoljeću. Bila je to Draga Slava. O njoj postoje zapisi u Državnom arhivu u Veneciji iz 1330. godine. Pogrešno je smatrana muškarcem te nazivana i Drago Slavo.[47,48] Spominje se kao stručnjakinja za očne bolesti i podagru.

Prve hrvatske liječnice

Znamo da je prva Hrvatica koja se upisala na Medicinski fakultet u Padovi godine 1854. bila iz Rijeke i da se zvala Josephina (Josipa) Porto. Međutim, nema podataka je li završila studij medicine, kao ni je li promovirana za liječnicu.[2,3,49]

U vrijeme kada u Hrvatskoj uopće nije bilo liječnica, kao ni Hrvatica liječnica, postojale su primalje. One su stekle svoja znanja u postojećim školama osnovanim u tu svrhu u pojedinim gradovima. U Varaždinu je tadašnji županijski fizik Ivan Krstitelj Lalangue, doktor medicine i magistar opstetricije, uz pomoć varoške primalje Elizabete Gärtin, podučavao žene u primaljstvu na pribavljenome modelu ženske zdjelice. Bilo je to deset godina prije negoli je u nas utemeljena prva primaljska škola u Rijeci godine 1786. Lalangue je 28. veljače 1787. napisao i poduku za gradske primalje, pravilnik naslovljen »Instruction für eine Stadthebamme«. Gradski magistrat prihvatio je pravilnik 1. ožujka 1787. i proglasio ga obveznim za gradske primalje. Taj dokument sadržavao je i tekst zakletve koju su primalje polagale.[49]

Prve žene iz Hrvatske promovirane su u doktorice medicine tijekom 19. stoljeća na medicinskim fakultetima u Švicarskoj. Prva promovirana liječnica Hrvatica bila je Milica Šviglin udana Čavov. Rođena je u Varaždinu 1867. godine. Završila je studij i stekla diplomu godine 1893. na Medicinskom fakultetu u Zürichu. Kako u Hrvatskoj u to vrijeme liječnicama još nije bilo dopušteno obavljati praksu, zaposlila se u sanatoriju Weisser Hirsch u Dresdenu, u Njemačkoj, kao asistentica profesora Lahmanna. Četiri godine nakon toga udala se za bugarskog liječnika Bogdana Čavova i s njim otišla u Sofiju gdje je dobila mjesto i naslov *gradske liječnice*. Ondje je radila do umirovljenja, najviše s muslimankama. Umrla je 1947. navršivši 80 godina života.[2,3,49]

Godine 1900. dopušta se upis ženama na medicinske fakultete u Beču i Grazu. No za to su postojali posebni uvjeti. Dana 3. rujna 1900. godine izdao je ministar nastave u Austriji dvije naredbe kojima se ženama dopušta upis na medicinske škole i doktoriranje te stjecanje farmaceutskog zvanja. Dekani medicinskih fakulteta, pridržavši privolu profesorskog zbora, »*…mogu da prime kano redovite slušateljice žene…*« koje su austrijske pripadnice. »*Ako bi se dogodio slučaj, da pojedine žene ne mogu redovito svršavati svoje nauke, jer ih pojedini docenti na pripuštaju svojim predavanjem, to će se od slučaja dozvoliti iznimke, da dotične žene mogu svoje nauke svršiti.*«[50] Strane studentice trebale su pribaviti posebnu dozvolu austrijske vlasti. Svaka potencijalna studentica medicine morala je dobiti suglasnost pojedinog predavača da smije prisustvovati njegovu predavanju i poslije polagati ispit iz tog predmeta. Zabilježeno je da je još godine 1925. profesor interne medicine i neurologije Franz Chvostek u Beču prekidao predavanje ako je ugledao žensku osobu u predavaonici i tražio je da se udalji.[14] Pod tim uvjetima studirala je medicinu u Beču i bila promovirana godine 1911. Zlata Havliček, liječnica iz naših krajeva.[2] Radila je kao školska liječnica i specijalizirala ginekologiju. Umrla je 1960. godine.

Naredbom bana kraljevine Hrvatske, Slavonije i Dalmacije od 28. lipnja 1903. određeno je da *»…u Kraljevini Hrvatskoj i Slavoniji mogu doktorice universae medicinae obavljati liječničku praksu u svim granama medicinske struke, nu pod svim onim uvjetima, pod kojima je to dozvoljeno mužkarcima…«*[49,51] (slika 1). Na liječnice su se jednako odnosili svi propisi koji su vrijedili za liječnike, ponajprije propis o nostrifikaciji diploma stečenih na vanjskim sveučilištima. Priznavale su se samo diplome doktora medicine koje su bile stečene na sveučilištima na teritoriju Austrougarske Monarhije, tj. u Pragu, Beču, Budimpešti ili Grazu. Nadalje, banskom naredbom utemeljeno je Povjerenstvo za priznavanje diploma stečenih u vanjskim sveučilištima koje je imalo pravo zahtijevati da molitelj/ica pred posebno imenovanim liječnicima-članovima povjerenstva polaže ispit iz kojeg od predmeta, iz svih predmeta, ili bude oprošten/a ispita. Određeno je da se unaprijed mora platiti iznos od 60 forinti.[52]



SBIRKA

ZAKONA I NAREDABA

TIČUĆIH SE

ZDRAVSTVA I ZDRAVSTVENE SLUŽBE.

Ženskim doktorima cielokupnog liečničtva dozvoljeno je izvršivanje prakse banskom naredbom od 28. lipnja 1903. br. 47.923.

Ulied ovlasti Njegovog ces. i kr. apoštolskog Veličanstva, dane mi previtljim riešenjem od 1. lipnja t. g. da uredim pitanje u pogledu prava izvršivanja liečničke prakse ženskim doktorima cielokupnog liečničtva u području ovih kraljevina, to obnašam dozvoliti, da u kraljevini Hrvatskej i Slavonji mogu doktorice universae medicinae obavljati liečničku praksu u svim granama medicinske struke, na pod svim onim uvjetima, pod kojima je to dozvoljeno mužkarcima doktorima sveukupnog liečničtva, imenito imade doktorice univ. med. želete izvršivati liečničku praksu udovoljiti ustanovama moje naredbe od 23. rujna 1898. broj 4435 Pr. ižlane glede uredjenja liečničke prakse na temelju doktorskih diploma u inozemstvu stečenih, te se držati svih inih, u krieposti stojećih zakonskih i naredbenih ustanova, valjanih za mužkarce doktore sveukupne medicine, ovlašćene na obavljanje liečničke prakse u području kraljevina Hrvatske i Slavonije.

Gornja naredba stupa u krieposti sa današnjim danom.

Slika 1. *Preslik Banske naredbe od 28. lipnja 1903. kojom je ženama prvi put u povijesti dopušteno obavljanje liječničke prakse u Hrvatskoj*[51]

Figure 1. *Facsimile of the Banal edict of 28 June 1903 granting permission to women physicians in Croatia to carry out medical practice for the first time in history*[51]

Prva liječnica koja je obavljala praksu nakon donošenja Banske naredbe u Hrvatskoj bila je Karola Milobar rođena Maier. Promovirana je 1900. godine na Medicinskom fakultetu u Zürichu. Dobila je dozvolu za rad i otvorila ordinaciju u Zagrebu 1906. godine. Umrla je u Zagrebu 1945. godine.[2]

Među prve liječnice u Hrvatskoj može se dalje ubrojiti Augusta Buček, rođena u Osijeku i promovirana u Zürichu 1903. godine, a vjerojatno i Zora Živković. Ema Pavleković rođena je u Bjelovaru godine 1875. i promovirana 1903. godine u Lausanni. Neko vrijeme radila je u Egiptu, a poslije u Štrigovi, Donjem Lapcu, Senju i Gračacu. Umrla je 1945. godine u Zagrebu. Godine 1920. postala je članicom Hrvatskoga liječničkog zbora. Milana Gavrančić-Novak bila je članica Hrvatskoga liječničkog zbora od 1912. godine i radila kao liječnica u Čakovcu gdje je i umrla 1936. godine. Spominje se i Emilija Lazić, koja je promovirana 1913. godine na Medicinskom fakultetu u Ženevi, a radila je kao privatna liječnica u Zagrebu, Lipiku i Ogulinu. Umrla je u Zagrebu 1967. godine.[2,23–25]

U bolnici »Sestre milosrdnice« godine 1915. kao pomoćne liječnice na dječjem odjelu radile su Milana Gavrančić te Katinka Jakšić. Poslije njih na istom odjelu radile su Olga Bošnjaković-Göszl i Darinka Čepulić-Bičan koje pripadaju prvoj generaciji studenata novootvorenog Medicinskog fakulteta u Zagrebu.[53,54]

Prva diplomirana liječnica na Medicinskom fakultetu u Zagrebu bila je Kornelija Sertić, koja je bila ujedno i među prvim upisanim studentima na novootvorenom fakultetu godine 1917. Slika 2. prikazuje Indeks predavanja i diplomu Kornelije Sertić iz 1923. godine.

Liječnice na područjima današnjih država Srbije i Crne Gore, Bosne i Hercegovine te Slovenije

U Zürichu je završila studij medicine Draga Ljočić-Milošević godine 1879.[2,23–25,28] Tijekom studija dobrovoljno je sudjelovala u Prvome balkanskom ratu. Dobila je dozvolu za obavljanje liječničke prakse u Srbiji na temelju zahtjeva u kojem navodi da je *svršila medicinski fakultet na Univerzitetu ciriškom i položila doktorat kao dr. medicine, hirurgije, babičluka i očnih bolesti*.[55] Do 1900. godine s područja današnje Srbije i Crne Gore medicinu su završile još Ljubica Đurić-Gođevac, Ana Epstein-Mihailovna, Eva Haljecka, Darinka Malenić-Banković, Neda Nešković, Marija Vučetić-Prita i Rada Vukadinović.[2]

Koncem 19. stoljeća (između 1883. i 1899.), u doba kad je na području Hrvatske i Slavonije, kao i u drugim krajevima pod austrougarskom vlašću ženama još službeno zabranjeno javno obavljati liječničku praksu, na području Bosne i Hercegovine kao *uredovne liječnice* djeluju uglavnom Poljakinje i Čehinje.[2,56] Poznato je da je u to vrijeme na području Tuzle i u Sarajevu u službi za zdravstvenu zaštitu žena radila Poljakinja Teodora Krajewska.[2,57] Ana Bajerova (1853.–1924.) završila je medicinsko školovanje u Češkoj i Njemačkoj, a od godine 1982. radila je u Tuzli na higijenskoj edukaciji muslimanskih žena.[2,58] Bohuslava Keckova (r. 1854.), diplomirala je na Sveučilištu u Zürichu 1888. godine kao prva Čehinja i 22. Europljanka. Javila se na natječaj Austrijske vlade 1892. godine u kojem su se tražile liječnice za rad s muslimankama u Bosni i nakon godinu dana započela s veoma uspješnim radom u Mostaru.[2,3,59]

Prva slovenska liječnica bila je Eleonora Jenko-Groyer. Završila je studij medicine i promovirana u Petrogradu godine 1906.[23–25]

Žene u medicinskoj struci i znanosti u Hrvatskoj u 20. i 21. stoljeću

Zastupljenost žena na medicinskim fakultetima

Godine 1874. osnovano je Sveučilište u Zagrebu, ali bez medicinskog fakulteta. U raspravi o medicinskom fakultetu



Slika 2. *Preslici Indeksa predavanja iz 1917. i diplome doktorice medicine Kornelije Sertić, prve diplomirane liječnice na Medicinskom fakultetu u Zagrebu 1923. godine*

Figure 2. *Facsimiles of the matriculation book from the year 1917 and of the diploma in medicine of Kornelija Sertic, the first woman medical doctor to have graduated from the Medical School in Zagreb in 1923.*

u Hrvatskome saboru 25. siječnja 1917. godine ističe se da je *pomanjkanje medicinskog fakulteta na hrvatskom sveučilištu bio naš kulturni defekt*.[60] Iste te 1917. godine utemeljen je Medicinski fakultet u Zagrebu koji je počeo s radom akademske godine 1917./1918. U debatama u Saboru prije otvaranja fakulteta, pri čemu se osobito isticao dr. Josip Šilović, bilo je jasno izrečeno da će se jednako dopuštati upis ženama na studij medicine kao i muškarcima *te da se nipošto ne bi moglo osporiti ženskinjama da i one polaze medicinski fakultet*.[60] U prvi semestar akademske godine 1917./1918. upisano je 67 studenata, od kojih je bilo 14 žena.[3,61]

Broj liječnica diplomiranih na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu uglavnom raste od 1922./23. školske godine do kada ni jedna žena nije diplomirala. Godine 1923./24. od diplomiranih 21% bile su liječnice, a 1924./25. godine 11%. Godine 1945./46. od diplomiranih bilo je 26% liječnica, a 1983./84. bilo ih je 38%.

Danas se u Republici Hrvatskoj sve više žena upisuje na medicinski fakultet, što pokazuju statistički podaci Medicinskih fakulteta u Zagrebu, Rijeci, Osijeku i Splitu. Tijekom akademske godine 2003./04., prema podacima dobivenim iz dekanata pojedinih fakulteta, na Medicinskom fakultetu u Zagrebu upisano je ukupno 260 studenata, od toga 48% žena; u Rijeci ukupno 127 studenata, od toga je 66% žena; u Splitu ukupno 316 studenata, od toga 66% žena; u Osijeku ukupno 377 studenata, od toga 65% žena.

Na Medicinskom fakultetu u Zagrebu prve liječnice sudjelovale su u nastavi u ljetnom semestru školske godine 1942./43. godine sa 4 sata predavanja. To su bile doc. dr. Blaženka Marković koja je predavala »izabrana poglavlja patološke anatomije i histologije« i dr. Ruža Werner kao pomoćni nastavnik iz predmeta »histologija i embriologija«. Udio žena među ukupnim nastavnim osobljem na Medicinskom fakultetu u Zagrebu kontinuirano raste od 21% u školskoj godini 1967./68. do 24% u 1976./77. godini. Godine 1984. na tom fakultetu bilo je ukupno 356 nastavnika i od toga 30% žena.[62] Najmanja zastupljenost žena je u kliničkim disciplinama (19%), a najveća u Školi narodnog zdravlja »Andrija Štampar« (53%). Udio žena među redovitim profesorima u tom periodu iznosio je 18%. Do 1988. godine podaci o udjelu žena na pojedinim katedrama na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu pokazuju da su žene najbrojnije na Katedri za histologiju i embriologiju (55%) te Katedri za biologiju (55%), a potom slijede Katedra za kemiju i biokemiju (54%), Katedra za farmakologiju (40%), Katedra za opću patologiju i patološku anatomiju (29%) i Katedra za internu medicinu s ftizeologijom i internom propedeutikom (18%).

Premda su žene uključene u medicinu od pradavnih vremena, to se, osim u rijetkim slučajevima, ne odnosi i na odgovorne funkcije. Ta je činjenica i sada aktualna. Primjerice, na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, od ukupno 31 katedre, na 11 ili 30% katedri djeluju pročelnice. Od osnutka Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, 1917. godine, kao dekani birani su isključivo muškarci. Tek 2004. godine, prvi put na tu funkciju izabrana je žena, Nada Mihelčić-Čikeš. Senat je Zakonom o visokim učilištima, Ljiljani Zergollern-Čupak kao prvoj liječnici na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu dodijelio počasno znanstveno-nastavno zvanje Professor Emeritus.

Zbirni podaci o broju žena uključenih u nastavne aktivnosti pokazuju da su od ukupnog broja nastavnika u zvanju redovitog i/ili izvanrednog profesora na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu 33% žene; na Medicinskom fakultetu u Rijeci taj broj iznosi 46%; u Splitu je 11%; u Osijeku je 24%. Od godine 1921. do 1983. na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu ukupno je objavljeno 712 udžbenika, skripata i pomoćne literature. Od ukupnog broja autora žene su činile 17%.

Zastupljenost žena u medicinskim istraživanjima

Žene su sve više uključene i u biomedicinska znanstvena istraživanja. Godine 1984. Hrvatsko društvo fizioloģa u Zagrebu organiziralo je simpozij o temi »Žena u biomedicinskoj znanosti«. Priloge s tog skupa uredio je Matko Marušić.[62]

Aktualni podaci o znanstvenim projektima pokazuju da su od 121 znanstvenog projekta na zagrebačkom Medicinskom fakultetu žene voditelji u 34% slučajeva. Na Medicinskom fakultetu u Splitu od ukupno 15 znanstvenih projekata, žene su voditelji u 6 (40%) projekata. Na Medicinskom fakultetu u Rijeci od ukupno 52 znanstvena projekta, žene su voditelji u 27 (52%) projekata. Na Medicinskom fakultetu u Osijeku od ukupno 5 znanstvenih projekata, jedna žena je voditeljica projekta.

Zastupljenost žena u Hrvatskome liječničkom zboru i znanstvenim ustanovama

Godine 1874. utemeljen je *Sbor liječnika kraljevine Hrvatske i Slavonije* u Zagrebu i njegov današnji sljednik jest Hrvatski liječnički zbor. Prema podacima Zbora liječnika Hrvatske od 1874. do 1974. godine, ukupan broj liječnika u Hrvatskoj iznosio je 2.718, a od toga su 34% bile žene.[63] U posljednjih nekoliko godina, od ukupno 8200 liječnika registriranih u Hrvatskome liječničkom zboru, 61% su žene. Godine 2005. u Hrvatski liječnički zbor uključeno je 10.080 članova i od toga 54% su žene. Kada je riječ o liječnicama, među sačuvanim pristupnicama nalazimo ime Bohuslave Keckove, prije spomenute uredovne liječnice u Mostaru, koja je 1895. primljena kao prva liječnica u članstvo *Sbora* u statusu redovitog člana.[64] Bohuslava Keckova ostaje nazočna duže od jednog desetljeća kao jedina liječnica u *Sboru liječnika kraljevine Hrvatske i Slavonije*. Tek godine 1910. tri liječnice postale su članice *Sbora:* Staka Bokonjić, Vera Zec-Mihaljinec i Katarina Jakšić. Od godine 1912. bila je članica Hrvatskoga liječničkog zbora Milana Gavranović-Novak, a Augusta Bučak postaje članicom godine 1920. Međutim, predsjednici Hrvatskoga liječničkog zbora od utemeljenja do današnjih dana bili su samo muškarci.[64] Uredništvo Liječničkog vjesnika kao glasila Hrvatskog liječničkog zbora broji 22 člana i od toga je 14% žena. U 2005. godini Hrvatska liječnička komora broji ukupno 14.310 članova i od toga 59% su žene.

U Hrvatskoj akademiji medicinskih znanosti od svoga osnutka 1974. godine povećava se udjel članica. Godine 1975. udjel žena iznosio je 8%, zatim 1987. godine 13%, a godine 1997. bilo ih je 19%. U godini 2005. ukupan broj članova iznosio je 418, od kojih su 24% bile žene. Predsjednici Akademije dosad su uvijek bili muškarci.

Ukupan broj doktora medicine – redovitih članova Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti (HAZU) u godini 2005. bio je 18, od kojih su samo dvije liječnice: Jelena Krmpotić-Nemanić u Razredu medicinskih znanosti i Krista Kostial-Šimonović u Razredu prirodnih znanosti. U Razredu medicinskih znanosti tri su žene birane kao članovi suradnici: pok. Biserka Belicza i Vida Demarin, doktorice medicine i Jelena Aurer-Koželj, doktorica stomatologije.

Aktualna zastupljenost liječnica u hrvatskom zdravstvu

Žene su imale integralnu ulogu u medicini u prošlosti i to je nastavljeno u sve većoj mjeri do današnjih dana. Prema

postojećim podacima Registra zdravstvenih djelatnika u Republici Hrvatskoj (Hrvatski zdravstvenostatistički ljetopis) za godinu 2003., ukupan broj zdravstvenih djelatnika iznosi 11.627 i od njih su 57% žene. U razdoblju 1968.–1977. godine od ukupnog broja magistriralo je 26% liječnica. U istom razdoblju od medicinara koji su stekli doktorat znanosti 24% bile su liječnice. U nedavno tiskanoj knjizi u izdanju Hrvatskoga liječničkog zbora »Vodeći hrvatski liječnici«, [65] od ukupnog broja navedenih 7400 liječnika, 3770 (51%) su žene, od kojih 3002 (41%) doktorice medicine i 777 (11%) doktorice stomatologije. Među doktoricama medicine najbrojnije su magistre znanosti (505 ili 17%), zatim doktorice znanosti (347 ili 12%), primarijusi (191 ili 6%) te sveučilišne profesorice (98 ili 3%) i docentice (65 ili 2%). Među doktoricama stomatologije najbrojnije su magistre znanosti (97 ili 13%), zatim doktorice znanosti (52 ili 7%), sveučilišne profesorice (23 ili 3%) te docentice (16 ili 2%) i najmanje primarijusi (3 ili manje od 1%). Treba istaknuti da su gornji podaci nepotpuni jer su skupljani prema poslanim popunjenim upitnicima, pa u knjizi nisu navedeni podaci onih koji se nisu odazvali na poziv i poslali svoje podatke. Prema tome, podaci ne odražavaju točno stanje udjela zastupljenosti žena u medicinskim strukama i znanstvenim istraživanjima u Republici Hrvatskoj, već mogu poslužiti jedino kao veoma gruba orijentacija.

Zaključni komentar

Žene su pridonijele medicinskim postignućima i po tome nipošto ne zaostaju za svojim muškim kolegama iako su tijekom dugih stoljeća nailazile na brojne zapreke od priznavanja bavljenja medicinskim djelatnostima pa do stvaranja svih potrebnih uvjeta za njihovo mjesto u medicinskoj struci, edukaciji i znanstvenim istraživanjima.

Problem spolne (ne)ravnopravnosti i danas je još prisutan i u razvijenoj Europi, pa se poduzimaju mjere za njegovo uklanjanje. U sferi znanstvenih istraživanja, uključujući biomedicinska istraživanja, o tome jasno svjedoče zahtjevi Europske komisije o nužnosti zastupljenosti žena u međunarodnim znanstvenim programima u Europi među znanstvenim istraživačima (a čak i među ispitanicima). U svjetlu dostignuća na stručnom, znanstvenom i u nastavnom pogledu načinjen je novi iskorak na povijesnom putu žena u medicini na našem području kada je 1903. ženama dopušteno obavljanje liječničke prakse u Hrvatskoj, a od početka rada Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu 1917. žene su se mogle ravnopravno upisivati na studij medicine. Danas je situacija općenito u zemljama Srednje i Istočne Europe takva da su među stručnjacima i znanstvenicima biomedicinskih struka žene ne samo izjednačene, već u mnogim specijalnostima i brojčano nadmoćne muškim kolegama. Kakve to ima posljedice s obzirom na tradicionalnu ulogu žene u društvu i obitelji bilo bi predmetom potpuno druge vrste istraživanja od ovog ogleda.

LITERATURA

1. *Grmek MD.* Škole, medicinske. Medicinska enciklopedija, sv. 9. Zagreb: Jugoslavenski leksikografski zavod; 1964;419–23.
2. *Belicza B.* Žene u medicini kroz vjekove s osobitim osvrtom na prve liječnice kod nas. Pro Medico 1972;IV(2):55–62.
3. *Belicza B.* Medicinski fakulteti, liječnička društva i prve hrvatske liječnice. Gazophylacium 2003;3–4:5–22.
4. *Hurd-Mead KC.* History of women in medicine from the earliest times to the beginning of the nineteenth century. Haddam, Conn: Hadam Press; 1938.
5. *Brooks E.* Medicine women: a pictorial history of women healers. Wheaton, Ill: Quest; 1997.
6. *Pastena JA.* Women in surgery. An ancient tradition. Arch Surg 1993; 128:622–6.
7. *Pirami E.* Women physicians trough the ages. Min Pediatr 1967;18: 242–5.
8. *Harer WB, El-Dawakhly Z.* Peseshet – the first female physician? Obstet Gynecol 1989;74:960–1.
9. *Achterberg J.* Woman as healer. Boston, Mass: Shambala; 1990.
10. *Kane-Berman J.* Women in medicine – priestesses and healers or second-class doctors? S Afr Med J 1997;87:1495–6.
11. *Wynn R.* Saints and sinners: women and the practice of medicine throughout the ages. JAMA 2000;283:668–9.
12. *Kunzl E.* An archeological problem: the graves of Roman women surgeons. Clio Med 1995;27:309–19.
13. *Marks G, Beatty WK.* Women in white. New York: Charles Schribner's Sons; 1972.
14. *Piasek G.* U povodu 100 godina dozvole rada liječnicama u Hrvatskoj – povijesni podsjetnik. Acta Medicorum 2002;28:92–7.
15. *Zheng J.* Probing the origin of Chinese medical kings and temples of medical kings of successive ages. Zhonghua Yi Shi Za Zhi 1996;26: 65–72.
16. *Sabatini S.* Women, medicine, and life in Middle Ages (500–1500 AD). Am J Nephrol 1994;14:391–8.
17. *Ferraris ZA, Ferraris VA.* The women of Salerno: contribution to the origins of surgery from medieval Italy. Ann Thorac Surg 1997;64: 1855–7.
18. *Tutlle EF.* The Trotula and old dame Trot: a note on the lady of Salerno. Bull Hist Med 1976;50:61–72.
19. *Cilliers L, Retief FP.* The evolution of the hospital from antiquity to the end of the middle ages. Curationis 2002;25:60–6.
20. *Giese PA.* Women in science: 500 years of obstacles and achievements. Newsletter for the Sociology, History and Philosophy of Science in Science Teaching, ShiPS Resource Center 1993;4(1). http:/www1.umn.edu/ships/gender/giese.htm
21. *Makela-Alitalo A.* Barbro Christiana Hastesko-Fortuna (1698–1771), lady of a manor and physician. Hipokrates (Helsinki) 1998;15:136–8.
22. *Boulinier G.* A female anatomist of the enlightenment: Marie Marguerite Biheron (1719–1795). Hist Sci Med 2001;35:411–23.
23. *Belicza B.* Prve hrvatske liječnice. Liječ vjesn 1970;92:1187–97.
24. *Belicza B.* Uloga bečke medicinske škole u specijalizaciji hrvatskih liječnika od sredine 18. do početka 20. stoljeća. Gazophylacium 2001; 6:97–105.
25. *Bučar F.* Prva Hrvatica liječnica. Liječ Vjesn 1944;66:27.
26. *Piasek G.* Zdravstvo Varaždina do konca 19. stoljeća. Varaždin: Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti – Zavod za znanstveni rad Varaždin; 1996.
27. *Wilkinson M, Isler H.* The pioneer woman's view of migraine: Elizabeth Garrett Anderson's thesis »Sur la migraine«. Cephalalgia 1999;19: 3–15.
28. *Luft E.* Mid-nineteenth century attitudes toward women physicians: reflections on Elizabeth Blackwell and the 150th anniversary of women in medicine. 1999. http://www.upstate.edu/library/history/cppblackwell.shtml
29. *Bernstein DM.* Women in medicine: the tortuous path to professionalism. Minn Med 1992;75:16–23.
30. *Roth R.* The personalities of two pioneer medical women: Elizabeth Blackwell and Elizabeth Garrett Anderson. Bull NY Acad Med 1971; 47:67–79.
31. *Fuller M.* Elizabeth Blackwell, MD-the first female physician in the United States. Mo Med 2004;101:444–6.
32. *Geer DA.* Women in surgery. J Am Med Women's Assoc 1993;48: 47–50.
33. *Morantz RM.* Feminism, professionalism, and germs: the thought of Mary Putnam Jacobi and Elizabeth Blackwell. Am Q J 1982;34:459–78.
34. *Aitken J.* Elizabeth Garrett Anderson Hospital Centenary. Br Med J 1966;2:354–5.
35. *Carter C.* Sophia Jex-Blake's doctoral dissertation on puerperal fever. Atlantis 1986;11:145–53.
36. *Weir RI.* A brief review of the life of Dr. Elsie Maud Inglis (1864–1917). Hist Nurs Soc J 1992;93:259–71.
37. *Tenant-Flowers M.* Elsie Inglis. Br Med J 1999;318:405B.
38. *Ferencz C.* Maude E. Abbott – physician and scientist of International fame. Can J Cardiol 2000;16:889–92.
39. *Kelen S.* Maude Abott. A Biography. Can J Cardiol 2000;16:893–8.
40. *Müller-Schubert A, Kox W.* Rahel Hirsch (1870–1953). The first Prussian women medical professor. Zentralbl Chir 1999;124:756–61.
41. *Qvarsell R.* Tora Sandstrom and the history of psychotherapy in Sweden. Lychnos Lardomshist Samf Arsb 1995;115–44.
42. *Finger S.* Margaret Kennard on sparing and recovery of function: a tribute on the 100th anniversary of her birth. J Hist Neurosci 1999;8: 269–85.
43. *Piasek M, Piasek G.* Povijesni razvoj medicine rada. U: Turek S, ur. Zdravlje na radu – nužan čimbenik gospodarstva. Zbornik radova me-

đunarodnog simpozija. Zagreb: Hrvatska gospodarska komora; 2003, str. 7–19.
44. *Salerno DF, Feitshans IL.* Alice Hamilton, MD: Gaining visability for industrial medicine. J Epidemiol Commun Health 2003;57:791.
45. *Salerno DF, Feitshans IL.* Harriet L Hardy, MD: Fighting man-made disease. J Epidemiol Community Health 2003;57:924.
46. *del Regato JA.* Radiological physicists. Marie Curie. Special publication of the American Association of Medical Physicists 1985. http: //www.astro.org/about_astro/history/curie.htm
47. *Thaller L.* Dva nepoznata liječnika, Drago Slavo i C. J. W. Pleyel. Liječ Vjesn 1944;66:73.
48. *Gabrić N, Henc-Petrinović L.* A brief review of the development of ophthalmology in Croatia. Acta Med Croat 1993;47:1–4.
49. *Piasek G, Piasek M.* 80 godina dozvole rada liječnicima u Hrvatskoj. Acta Medicorum 1984;9:125–8.
50. Sitne viesti. Lieč viestn 1900;10:370–1.
51. *Katičić V, ur.* Sbirka zakona i naredaba tičućih se zdravstva i zdravstvene službe. Zakon o uredjenju zdravstvene službe u kraljevinama Hrvatskoj i Slavoniji, te ine odredbe tičuće se liečničke službe, broj 34. Banska naredba od 28. lipnja 1903. broj 47.923. Zagreb: Zdravstveni odsjek kr. zemaljske vlade; 1905, str. 89–90.
52. *Katičić V, ur.* Sbirka zakona i naredaba tičućih se zdravstva i zdravstvene službe. Nostrifikacija liečničkih i ljekarničkih diploma; postupak i uvjeti. Zagreb: Zdravstveni odsjek kr. zemaljske vlade; 1905, str. 244–9.
53. *Sušec T.* Odjel za dječje bolesti u bolnici »Sestre milosrdnice« od 1904. godine do 1945. godine. Paediatr Croat 1995;39:33–8.
54. *Sušec T.* Historical review. Acta Clin Croat 2003;42:281.
55. *Ivanić SZ.* Prilozi za istoriju zdravstvene službe u Srbiji. Miscellanea biblioteke CHZ Beograd 1940;XI(3):102–60.
56. *Ibrahimagić OC, Masić I, Ibrahimagić A, Tupković E, Smajlović D, Jakupović S.* Czech and Polish women as the first female physicians in Bosnia-Herzegovina. Med Arh 2002;56:49–50.
57. *Necas C.* Dr. Teodora Krajewska, the official physician in Dol. Tuzle and Sarajevo [na poljskom]. Arch Hist Filoz Med 1987;50:75–98.
58. *Vytlacylova L.* Dr. Anna Bayerová (1853–1924) Second Czech Female Physician. Czech feminist Trailblazers 2000. http: //www.buschinc.com/ ~sunshine/czech/byerova.html
59. *Vytlacylova L.* Women in medicine. Czech feminist Trailblazers 2003. http://www.pinn.net/~sunshine/czech/medicine.html
60. Medicinski fakultet na hrvatskom sveučilištu. Liječ Vjesn 1917;39(2): 43–84.
61. *Belicza B.* Analiza studenata upisanih u prvi semestar Medicinskog fakulteta u Zagrebu od god. 1917. god. do god. 1967. s posebnim osvrtom na socijalnu strukturu i spol. Rad Med fak Zagreb 1972;20: 5–30.
62. *Marušić M.* Žena u znanosti. Rad Med Fak Zagreb 1984;25(2–3): 185–200.
63. *Keros P, gl. ur.* Zbornik liječnika Hrvatske 1874–1974. Zagreb: Zbor liječnika Hrvatske; 1974.
64. *Belicza B, Orlić D, ur.* Hrvatski liječnički zbor. Predsjednici od 1874. do 2004. Zagreb: Hrvatski liječnički zbor; 2004.
65. *Orlić D, Letica S.* Vodeći hrvatski liječnici. Zagreb: Nacionalni rodoslovni centar i Institut za vrednovanje i promicanje znanstvenih i stručnih postignuća; 2004.

* * *

Vijesti
News

AKADEMIJA MEDICINSKIH ZNANOSTI HRVATSKE

raspisuje

NATJEČAJ

za dodjelu nagrada

Autoru iz Hrvatske za najbolji znanstveni rad objavljen u 2005. godini
– ***Nagrada »Ante Šercer«***

Autoru iz Hrvatske mlađem od 35 godina za najbolji znanstveni rad objavljen u 2005. godini
– ***Nagrada »Borislav Nakić«***

Kandidate mogu predlagati:

1. Kolegiji AMZH
2. Glavni odbor AMZH
3. Znanstveno-nastavna vijeća zdravstvenih fakulteta
4. Hrvatski liječnički zbor i njegova strukovna društva
5. Kandidirati se mogu i pojedinci

Prijedlozi se upućuju na adresu:

Akademije Medicinskih Znanosti Hrvatske – Odboru za nagrade, a trebaju sadržavati:

- životopis kandidata
- rad koji se predlaže za nagradu
- prijedlozi pod točkama 1.–4. – temeljito obrazloženje i prijedlog za jednu od navedenih nagrada
- pod točkom 5. – rad i životopis

Natječajni rok traje do 15. lipnja 2006.

O rezultatima natječaja kandidati će biti obaviješteni u roku od 150 dana nakon isteka natječajnog roka.

Sve obavijesti možete dobiti u Tajništvu AMZH, Šubićeva 29, Zagreb,
tel. 01/4593-050, faks 01/4640-586, e-mail: amzh@zg.htnet.hr ili office@amzh.hr,
www.amzh.hr

ODBOR ZA NAGRADE AMZH

Pismo uredniku
Letter to the Editor

ULOGA KLINIČARA U DONOŠENJU CITOLOŠKE DIJAGNOZE

ROLE OF CLINICIANS IN CYTOLOGIC DIAGNOSIS

Cijenjeni gospodine uredniče,

pročitali smo u Liječničkom vjesniku br. 11–12 od 2003. g. u rubrici *Pisma uredniku* analizu našega članka, objavljenog pod ovim naslovom 2002. g. (Marković-Glamočak M. Uloga kliničara u donošenju citološke dijagnoze, Liječ Vjesn 2003;125:345). Mislimo da ju je potrebno nadopuniti.

Spomenimo najprije, zbog onih koji članak možda nisu pročitali, da je riječ o sažetoj raspravi za okruglim stolom u tijeku tečaja trajne izobrazbe o neginekološkoj citodijagnostici (održanoga 1998. g. u KB Dubrava).

Razumljivo je da se mišljenja citologa o bitnim problemima citodijagnostike slažu, ali nije na odmet da se naše tvrdnje ponavljaju, kao što je to kolegica u svojoj analizi načinila. Naime, u svim dijelovima našega članka naglašena je potreba postavljanja prave indikacije za citološku pretragu (ne samo za punkciju), u čemu se, dakle, slažemo, kao što je to i u pitanju upoznavanja citologa s potrebnim kliničkim podacima te važnosti osobnog kontakta kliničara i citologa i povratne informacije citologu o njegovoj dijagnozi, što je sve uloga kliničara i o čemu se u našem članku potanko govori.

Što se tiče limfnog čvora, mi smo u članku iznijeli vlastita iskustva prema kojima se vrlo često u nas (i u Zagrebu) u bolesnika s povećanim limfnim čvorovima kao prvi dijagnostički postupak obavlja kirurška ekstirpacija i patohistološka pretraga. Smatramo da se brojne limfadenopatije, posebice nemaligne, mogu riješiti citološkom analizom punktata i praćenjem dinamike citoloških promjena. Na sreću, upoznavanjem kliničara s pravim vrijednostima citodijagnostike (što je bila svrha i tog članka) takvih je pojava sve manje. Povećani limfni čvor je za bolesnika, kliničara i citologa idealan model gdje se iz uzorka dobivenog citološkom punkcijom na osnovi citomorfologije i dodatnih tehnologija navedenih u članku sa sigurnošću može odvojiti nemaligni od malignog procesa (uključujući ne samo dijagnozu nego i suptipizaciju i prognostičke parametre).[1] Literatura, navedena u članku, odnosi se na dijagnostiku limfadenopatija općenito.

Nadalje, ispravna je tvrdnja kako se kao jedan od kinetičkih parametara analiziraju mjesta nukleolarne organizacije – NOR (nucleolar organizer region), a prikazuju se srebrom, te otuda kratica AgNOR. U literaturi i u priznatim stručnim časopisima (među kojima je i Anal Quant Cytol Histol) podjednako se rabe obje kratice – NOR i AgNOR, kada se govori o analizi mjesta nukleolarne organizacije.[2–6]

U tekstu o citodijagnostici dojke naveden je bitni dio redoslijeda dijagnostičkih postupaka: mamografija, ultrazvuk, ciljana citološka punkcija. Autori su svjesni činjenice kako od pravila postoje iznimke, koje u tekstu nisu spominjane zbog, kao što je prije spomenuto, sažete rasprave. Na II. hrvatskom senološkom kongresu u Cavtatu, u lipnju 2003. godine, donesene su smjernice za dijagnostiku i liječenje bolesti dojke, u skladu sa svjetskim standardima. U izradi su sudjelovali članovi Povjerenstva za dojku pri Ministarstvu zdravstva i socijalne skrbi RH, naši eminentni stručnjaci različitih specijalnosti. Citološke smjernice razradila je tijekom 2002. godine radna grupa Hrvatskog društva za kliničku citologiju. Prema smjernicama, potpuni redoslijed dijagnostičkih postupaka u praćenju bolesti dojke predstavljaju: anamneza, klinički pregled, samopregled, mamografija, ultrazvuk te citološka dijagnostika (citološka punkcija, citološka obrada iscjetka i skarifikata). Mamografija se primjenjuje s različitom učestalošću (s obzirom na dob žene i u praćenju žena s povišenim rizikom za obolijevanje od karcinoma dojke). Bazična mamografija se preporučuje između 38–40. godine života, u rizičnoj skupini s 35 godina, dok se kod mlađih žena izvodi samo ako postoji potreba i uz prethodnu konzultaciju liječnika specijalista za bolesti dojke (ultrazvuk je dijagnostička metoda izbora za žene mlađe životne dobi). Što se tiče citodijagnostike, obuhvaćene su i detaljno razrađene smjernice kada, kako, gdje i tko sudjeluje u procesu citodijagnostike bolesti dojke.[7]

Vrijednost intraoperativne citodijagnostike opisana je u mnogim komparativnim studijama, osobito potencirano u posljednje vrijeme (365 zapisa tijekom 2005. godine). Pripisuje joj se dijagnostička vrijednost u mnogim lezijama, a prednost pred smrznutim rezovima u boljoj je očuvanosti stanične morfologije bez artefakata. Pojedinačna dijagnostička točnost intraoperacijske citodijagnostike i smrznutih rezova je komparabilna.[8]

Intraoperacijski se mogu analizirati otisci ekscidiranog tkiva ili citološki punktati. Obje metode su brze (cijela procedura traje 5–7 minuta), nisu skupe, a imaju visoku dijagnostičku točnost (čak 94%).[9] Iako se primjenjuje u dijagnostici tumora različite lokalizacije, od velike je i osobite važnosti u kirurgiji dojke, bilo da je riječ o primarnom tumoru, analizi reznih rubova ili sentinel čvorovima. U slučaju detekcije reznih rubova senzitivnost je općenito visoka (38–100%), kao i specifičnost (69–100%).[10] Bez obzira na ograničenja u detekciji izoliranih malignih stanica sentinel čvorova kod tumora dojke ili malignih melanoma, upotpunjena imunocitokemijskom analizom staničnim biljezima daje izvrsne rezultate.[10–12]

Podaci o osjetljivosti i specifičnosti u pojedinim područjima citodijagnostike nisu bili tema ovoga rada. O tome se u citološkoj literaturi dosta pisalo, ali su podaci pojedinih autora vrlo različiti, jer je i način ocjenjivanja tih vrijednosti neujednačen te ne smatramo da bi se nabrajanjem tih podataka mogao dobiti bolji uvid u »stvarnu dijagnostičku vrijednost« citodijagnostike.

Budući da je u svim dijelovima našega članka naglašavana potreba bolje informiranosti kliničara o citologiji i da je svrha ove rasprave (i članka) bila upravo njihovo bolje informiranje te da su osnovne postavke o ulozi kliničara u donošenju citološke dijagnoze u članku i u analizi kolegice

Marković-Glamočak podudarne, nije nam jasno na čemu se temelji njezina tvrdnja da naslov članka ne odgovara njegovu sadržaju.

U svakom slučaju, nadamo se da će sada neke nejasnoće biti ispravljene i da će ovaj naš dodatak poslužiti boljoj informaciji kliničara o kliničkoj citologiji.

Željka Znidarčić i suradnici

LITERATURA

1. *Kocjan G.* Best Practice No 185. Cytological and molecular diagnosis of lymphoma. J Clin Path 2005;58:561–7.
2. *Shet T, Modi C.* Nucleolar Organizer Regions (NORs) in simple and proliferating trichilemmas cysts (pilar cysts and pilar tumors). Ind J Pathol Microbiol 2004;47:469–73.
3. *Madej P, Madej JA, Plewka A, Kazimierczak W, Dzimira S.* Evaluation of nucleolar organizer region (NOR) parameters in the uterine leiomyoma. Pathol Res Pract 2005;201:587–92.
4. *Khanna AK, Yadav SK, Dixit VK, Kumar M.* AgNOR count and subjective AgNOR pattern assessment (SAPA) score in carcinoma of the pancreatic head including periampullary tumors. JOP 2005;6:575–80.
5. *Piloni MJ, Keszler A, Itoiz ME.* Agnor as a marker of malignant transformation in odontogenic keratocysts. Acta Odontol Latinoam 2005; 18:37–42.
6. *Camargo RS, Maeda MY, di Loreto C, Shirata NK, Anselmo Garcia E, Filho AL.* Is AgNOR and DNA ploidy analysis useful for evaluating thyroid neoplasms? Anal Quant Cytol Histol 2005;27:157–61.
7. Smjernice za dijagnostiku, liječenje i praćenje žena oboljelih od raka dojke. Dubrovnik: Hrvatski liječnički zbor, Hrvatsko senološko društvo, Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske; 2003, str. 7–13.
8. *Shiham V, Gupta D, Galindo LM i sur.* Intraoperative scrape cytology: Comparation with frosen section, using receiver operating characterictic curve. Diag Cytopathology, 2000;23:134–9.
9. *Shidham VB, Asma Z, Rao RN i sur.* Intraoperative cytology increases the diagnostic accuracy of frozen sections for the confirmation of various tissues in the parathyroid region. Am J Clin Path 2002;118: 895–902.
10. *Creager AJ, Shaw JA, Young PR, Kim R, Geisinger KR.* Intraoperative evaluation of lumpectomy margins by imprint cytology with histologic correlation. Arch Path and Lab Med 2002;126:846–8.
11. *Creager AJ, Shiver SA, Shen P, Geisinger KR, Levine EA.* Intraoperative evaluation of sentinel lymph nodes for metastatic melanoma by imprint cytology. Cancer 2002;94:3016–22.
12. *Tew K, Irwing L, Matthews A, Crowe P, Macaskill P.* Meta-analysis of sentinel node imprint cytology in breast cancer. Br J Surg 2005;92: 1068–80.

* * *

Vijesti
News

HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR
HRVATSKO DRUŠTVO ZA INFEKTIVNE BOLESTI
AKADEMIJA MEDICINSKIH ZNANOSTI HRVATSKE

organiziraju

5. HRVATSKI KONGRES O INFEKTIVNIM BOLESTIMA

s međunarodnim sudjelovanjem

23.—27. rujna 2006., Hoteli Borik, Zadar

Teme: 1. SŽS-a; 2. Infekcije respiratornog sustava; 3. Imunologija infektivnih bolesti; 4. Infekcije u imunokompromitiranih; 5. HIV/AIDS; 6. Virusni hepatitis; 7. Sepse; 8. Hemoragijska vrućica; 9. Urogenitalne infekcije i spolno prenosive bolesti; 10. Gastrointestinalne infekcije; 11. Parasitarne bolesti, tropske bolesti i bolesti putnika; 12. Zoonoze (rikecioze, bartoneloze, erlihioze); 13. Bolesti koje prenose vektori; 14. Infektivne bolesti djece; 15. Novosti u antimikrobnoj terapiji; 16. Novosti u dijagnostici infektivnih bolesti; 17. Cijepljenje i imunoprofilaksa; 18. Bolničke infekcije; 19. Bioterorizam; 20. Forenzička epidemiologija; 21. Slobodne teme.

Način izlaganja: 1. Plenarna predavanja; 2. Ostala predavanja; 3. Posteri; 4. Radionice; 5. Mini simpozij.

Organizacijski odbor zadržava pravo odrediti način izlaganja.

Prijave poslati do *31. ožujka 2006.* na adresu Klinike za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljević«, Zagreb, Mirogojska 8. Sažetak poslati do *1. svibnja 2006.* na engleskom jeziku; njakopovic@bfm.hr.

Službeni jezik: hrvatski i engleski.

PowerPoint prezentacije i posteri moraju biti na engleskom jeziku. Tehnička oprema: LCD projektor.

Informacije: Nevenka Jakopović, tel. 01/46 03 240; e-mail: njakopovic@bfm.hr.

I. KONGRES HRVATSKOG DRUŠTVA ZA LIJEČENJE BOLI HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA

Plitvička jezera, 12.—14. listopada 2006.

KOTIZACIJA: 1200,00–1800,00 kuna (vidi – www.hdlb.org)

KONTAKT ADRESA: O-tours, gđa Ivana Šabanović-Uzelec, tel. 01/4831444, faks: 01/4813010
e-mail: ivana.sabanovic-uzelec@otours.hr

In memoriam
Obituaries

Dr. Zvonko Dubravec
(1923.–2005.)



Dana 19. srpnja 2005. u krugu obitelji tiho i samozatajno umro je ugledni i poznati koprivnički liječnik dr. Zvonko Dubravec. Rođen je 1923. g. u Koprivnici, gdje je završio osnovno i srednje obrazovanje. Nakon povratka iz partizana i demobilizacije, upisuje studij medicine na zagrebačkom Medicinskom fakultetu, koji završava 1956. godine. Posvećuje se borbi protiv tuberkuloze, tada izuzetno velikog zdravstvenog problema, pa nakon završene specijalizacije iz pulmologije 1963. g. postaje rukovoditeljem te djelatnosti u tadašnjem Medicinskom centru Koprivnica. Iako je u našem gradu bilo dobrih i poznatih pulmologa i prije dr. Dubravca, sigurno je upravo on u sjećanju ostao kao jedan od najsposobnijih i najstručnijih, koji je sa svojim suradnicima ostvario izuzetne rezultate u borbi protiv tuberkuloze, kako u kurativnom, tako posebno u preventivnom smislu, s posebnim inovacijama u organizaciji liječenja. Sve je to dovelo do toga da je koprivnički ATD pozicioniran u sam vrh ustanova te vrste u ondašnjoj državi, za što je najzaslužniji bio upravo dr. Dubravec.

U svom radu isticao se izuzetnim odnosom prema bolesnicima, ulijevajući im, uz potrebni stručni liječnički autoritet, optimizam u njihovu liječenju. Kao šef djelatnosti, takav općeljudski, gotovo očinski odnos imao je prema svom osoblju i suradnicima, pokazujući uvijek i posebnu brigu za njihove moguće i privatne probleme. Prema mladim kolegama ostao je u sjećanju kao dobar i drag učitelj. Zbog svega toga bio je jedan od najomiljenijih koprivničkih liječnika, kako u široj javnosti, tako i među zdravstvenim djelatnicima i kolegama, koji ga se u tom smislu i danas sa sjetom i poštovanjem prisjećaju.

Veliko medicinsko znanje, opća kultura i erudicija, svjetonazor i posebno socijalna osjetljivost, uvrštavaju dr. Dubravca u red najistaknutijih koprivničkih liječnika toga vremena, što je rezultiralo i činjenicom da je uz rukovođenje svojom službom, u jednom mandatu (1964–68) bio i ravnatelj Medicinskog centra. Posebno se isticao javnim djelovanjem te je kao dugogodišnji aktivist Crvenog križa bio i njegov predsjednik u jednom mandatu (1959.–66.).

Za svoj rad primio je brojna lokalna i republička priznanja. Kao dugogodišnji i vrlo aktivni član Hrvatskoga liječničkog zbora te predsjednik koprivničke podružnice 1957., ostat će nama, današnjim članovima podružnice HLZ-a u trajnom sjećanju kao jedan od najistaknutujuh doajena i veterana koprivničke medicine.

Dr. Sanja Švarc-Janjanin

Prikazi knjiga
Book reviews

Željko Dugac: PROTIV BOLESTI I NEZNANJA. Rockefellerova fundacija u međuratnoj Jugoslaviji. 196 str. formata B5 u višebojnome tvrdom uvezu s 26 fotografija i crteža, 285 navoda bilješki i literature. Rječnik stručnih izraza na dvije stranice. Popis kratica. Kazalo imena. Sadržaj. Bilješka o autoru. Izdavač: Srednja Europa, Zagreb, prosinac 2005.

Željko Dugac, povjesničar medicine iz Zagreba, napisao je zanimljivu knjigu o medicinskome razdoblju o kojem smo nešto čuli, ali koje nedovoljno poznajemo. Knjiga je rezultat autorovih istraživanja koja je proveo u Arhivu Rockefellerove fundacije u New Yorku, kao i u arhivima *Lige naroda* u Ženevi, Sveučilišta u Beču, Hrvatskoga državnog arhiva u Zagrebu, Škole narodnog zdravlja Andrija Štampar, Državnog arhiva u Zagrebu i Odsjeka za povijest medicinskih znanosti Zavoda za povijest i filozofiju znanosti Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti.

Uvodni dio predstavlja Rockefellerovu fundaciju, osnovanu 1913., kao vodeću filantropsku organizaciju u prvoj polovici 20. stoljeća i govori kako je nastala knjiga, podijeljena u šest dijelova.

U prvome se dijelu, posvećenom Rockefellerovoj fundaciji i javnome zdravstvu nakon Prvoga svjetskog rata, govori o zdravstvenoj organizaciji Lige naroda i oblikovanju međunarodne suradnje na području javnoga zdravstva i Rockefellerovoj fundaciji kao njegovu promotoru. U drugomu je dijelu obrađeno javno zdravstvo u Kraljevini SHS/Jugoslaviji. Posebno je poglavlje posvećeno Andriji Štamparu i socijalnoj medicini njegova vremena. Slijede poglavlja o Ministarstvu narodnog zdravlja kao poticatelju razvoja i o novim ustanovama i načinu edukacije medicinskog osoblja. Sljedeće poglavlje opisuje djelovanje Rockefellerove fundacije na području međuratne Jugoslavije temeljem prvih kontakata i pomoći medicinskim fakultetima, ulogu Andrije Štampara u razvijanju aktivnosti, kao i prikaz izvješća i dnevnika Rockefellerovih djelatnika o situaciji u međuratnoj Jugoslaviji.

Posebno je poglavlje posvećeno projektima, kao što su stipendije, *Škola narodnog zdravlja* u Zagrebu, *Središnji higijenski zavod* u Beogradu i različite socijalnomedicinske ustanove, poticaj rada škola za sestre pomoćnice i proučavanje pojedinih bolesti i vitalna statistika. Godine 1924. Kraljevina je SHS dobila 22 stipendije, 1925. 35 (122) i 1926. 19 (11). Navode se imena 56 stipendista, za razdoblje 1924.–1927., s vremenom trajanja stipendije, temom i imenom institucije u kojima su se obavljale unutar Kraljevine SHS. Teme su stipendija bile malariologija, higijena i javno zdravstvo, parazitologija, epidemiologija, tuberkuloza, školska higijena, bakteriologija, zaštita djece, veterinarska epidemiologija, kemija, rendgenologija, sanitarni inženjering, socijalna medicina i zaštita od spolnih bolesti. Osim spomenutih podijeljene su i stipendije u inozemstvu za 34 liječnika. Teme su bile uglavnom one prije spomenute, a nove serologija i sestrinstvo.

U poglavlju *Za i protiv* govori se o nezadovoljstvu liječnika socijalizacijom medicine, u strahu za svoje prihode. Koncepcija socijalizacije medicine Andrije Štampara bila je napadana i na stranicama *Liječničkog vjesnika* i na stranicama Jugoslavenskoga lekarskog društva. O Štamparu se pisalo »Ove je zakone stvarao liječnik-revolucionar, koji hoće da sruši današnje stanje...« te izjavljivalo da je njegova zdravstvena politika utemeljena na komunističkim principima i sl. Kako ističe autor knjige »S jedne se strane Štamparova zdravstvena politika poistovjećivala s beogradskim centralizmom i unitarizmom, dok se s druge strane Štamparu prigovaralo da protežira hrvatske interese«. Izgradnja Škole narodnoga zdravlja u Zagrebu izazvala je jaku reakciju u Srbiji, osobito kada je uvedena diktatura. Godine 1931. održana je burna rasprava u beogradskoj skupštini, na kojoj je Miodrag Popović, predstavnik *Saveza trezvene mladeži,* braneći Štampara upitao nazočne: »Što je Štampar doista mogao učiniti u Srbiji kad je imao takve suradnike i brojne intrige koje su ometale njegov rad.« Unatoč Štamparovim nastojanjima Rockefellerova fundacija prestaje ulagati koncem 1930-ih godina zbog političke situacije u Jugoslaviji.

U završnom se poglavlju, *Poduhvat koji je ostavio traga,* analizira rukopis Andrije Štampara *Utjecaj Rockefellerove fundacije* iz 1937. godine. Štampar je istaknuo ulogu Fundacije kao pokretača mnogih važnih javnozdravstvenih aktivnosti, kao što su osnivanje higijenskih škola i instituta, unapređenje postojećih kao što su škole za medicinske sestre. Spominju se različite reforme, razvijanje novih oblika zdravstvene službe i stipendiranje, kao i pomoć u znanstvenoistraživačkome radu, razvoj statistike i proučavanje pojedinih bolesti. Navode se i podatci o financijskoj pomoći koju je Fundacija pružala različitim vrstama potpore, projektima, kao i pojedinim zemljama u spomenutoj godini. Ukupno je za sve potpore Jugoslaviji doznačeno 393.618,78 $, od čega je za sedam različitih projekata izdvojeno 164.015,28 $. Među 11 europskih zemalja, od ukupno izdvojenih 7.753.984,44 $, najveću je potporu dobilo Ujedinjeno Kraljevstvo (2.291.610,99 $), slijedi Italija s 1.606.503,85 $, dok su najmanje dobile Rumunjska (163.718,62 $), Španjolska (166.974,78 $) i Grčka (177.645,49 $). Manje ulaganje u Jugoslaviju autor tumači tadašnjim nestabilnim stanjem u državi, što Štampar nije uočio. Izgradnja *Škole narodnog zdravlja* i Štamparovo djelovanje dobili su visoke ocjene Fundacije.

Knjiga sadržava bogat popis 285 navoda bilješki i literature. Budući da je knjiga pisana za širi krug nemedicinara, sadržava rječnik stručnih izraza na dvije stranice *(ankilostomoza, asanacija, autokolona – sanitarna kolona, endemijski sifilis, eugenika, interna propedeutika, kurativna medicina, preventivna medicina, profilaktičko cijepljenje, serologija).* Slijedi popis kratica, kazalo 212 imena, sadržaj i bilješka o autoru.

Prim. Goran Ivanišević

Hrvoje Lalić i Milena Kabalin: MEDICINA RADA

Udžbenik »Medicina rada« autora doc. dr. sc. Hrvoja Lalića i dr. Milene Kabalin namijenjen je studentima medicine i sanitarnim inženjerima. Usudio bih se reći da je on nadmašio svoju osnovnu namjenu zbog cjelokupnosti i obuhvaćanja praktički cijele materije iz domene osnova medicine rada na pristupačan, razumljiv i sažet način te je pogodan, dapače preporučljiv za sva poduzeća koja zapošljavaju osobe što rade na poslovima s posebnim uvjetima rada, od stručnjaka zaštite na radu do samih zaposlenika, ali i građana, na koje djeluju svakodnevno okolinski faktori koji u određenim uvjetima mogu postati polutanti i klastogeni oštećujući ljudsko zdravlje.

Ovaj udžbenik kao rijetko koji nastoji olakšati posao studentima. Ono što je najvažnije za pamćenje i učenje podcrtano je ili podebljano, nema klasičnih složenih definicija osim ondje gdje su one najnužnije. Sve je svedeno na praksu te je lako zaključiti da su autori liječnici praktičari, stručnjaci svog posla, ali i akademski nastavni kadar prema iznesenoj terminologiji i izabranom redoslijedu slaganja poglavlja, od općih k specijalnim, od same povijesti medicine rada, od prvih poslova i bolesti u svezi s radom, okolinskih faktora radnog mjesta pa do upotrebe citogenetičkih tehnika u medicini rada, molekularne biologije i genetike.

Nadalje svaki okolinski čimbenik, buka, vibracije, neionizirajuća i ionizirajuća zračenja, svjetlost, toplina, kemijski čimbenici okoliša (plinovi, pare, aerosoli) imaju iza teoretskog dijela pitanja pripremljena za seminarske vježbe. Na kraju udžbenika autori su ponudili i gotove odgovore-rješenja. Na taj se način autori ovog udžbenika mogu svrstati uz bok najsuvremenijih međunarodnih autora stručnih udžbenika. Ovaj udžbenik nije samo stručni udžbenik, u poglavlju o zračenjima opisane su kromosomske aberacije nastale pri profesionalnom izlaganju ionizirajućem gama i X-zračenju, dana je i prateća mikrofotografija, koja je nastala, kao što autori navode, u vlastitom laboratoriju Doma zdravlja Rijeka. Prema tome, ovaj udžbenik sadržava i osobna znanstvena istraživanja autora iz područja zračenja, donosi niz specifičnih opisa pregleda koji se obavljaju u njihovoj županiji, od pregleda vozača amatera i profesionalaca, pregleda za nošenje i držanje oružja, pregleda gotovo svih osoba koje rade na poslovima s posebnim uvjetima rada, pregleda mladića u svrhu ocjene sposobnosti za vojnu službu. Da bi mladež došla u što boljem zdravstvenom stanju na regrutski pregled, za to se počinje brinuti još školska medicina pri pregledima djece, a kasnije profesionalna orijentacija, gdje se uočavaju eventualne početne somatotipske anomalije i na vrijeme korigiraju. Pri tome oni navode svu potrebnu opremu koju treba posjedovati moderna medicina rada. Autori opisuju i timove medicine rada, specijalnosti s kojima donose ukupni zaključak o radnoj sposobnosti, kao što su oftalmolog, psiholozi, psihijatar, audiolog, inženjer laboratorijske biokemije i drugi.

Studenti se mogu upoznati i s osnovnim metalima i nemetalima, pesticidima, plastičnim masama, posljedičnim trovanjima zbog neodgovarajuće ekspozicije (dose-response efekti u toksikologiji), ali u obliku najmodernijih objašnjenja na staničnom nivou, nivou molekularne biologije i toksikologije. Kod studenata autori bude kreativnost, želju za istraživanjem i znanstvenim radom, budući da sami iznose rezultate znanstvenih istraživanja s najnovijih toksikoloških kongresa. Usvajanjem dodiplomskoga nastavnoga gradiva iz ovog udžbenika, uvjeren sam da će studenti s lakoćom položiti ispit iz medicine rada, a što je još važnije, da će spremno otići na svoja prva radna mjesta, oboružani jako dobrim znanjem iz okolinskih faktora radnih mjesta i iz svih ostalih područja koja pokriva ovaj udžbenik na 234 strane sažetog, vrlo dobro osmišljenog teksta s pratećim mnogobrojnim formulama i jednadžbama za izračunavanje radnog komfora, tablicama, ponekom slikom i mikrofotografijom.

Zaključno, kao specijalist medicine rada iz susjedne i bliske države, veselim se što i u Hrvatskoj postoje naši kolege, entuzijasti i borci za svoju struku, koji rade na njezinu unapređenju i kojima nije žao očito golemog truda i potrošenog vremena za izdavanje ovakvih udžbenika, na čemu im čestitam i pozivam na daljnju buduću suradnju na obostrano zadovoljstvo i korist, a pogotovo što je važno za nove naraštaje, što polako postaje i nova akademska obveza, organiziranje komunikacija, izmjene studenata ulaženjem naših država u Bolonjski proces.

Doc. dr. sc. Anton Prijatelj,
specijalist medicine rada
Nova Gorica, Slovenija

* * *

Vijesti
News

Hrvatski liječnički zbor
Hrvatsko reumatološko društvo

8. godišnji kongres HRD-a

20.—22. listopada 2006. u Osijeku, hotel Osijek

GLAVNE TEME KONGRESA: 1. Osteoporoza, 2. Trudnoća i reumatske bolesti.
ROK ZA PRIJAVU I SLANJE SAŽETAKA: 15. srpnja 2006.
INFORMACIJE: Atlantis travel d.o.o., Petrinjska 59, Zagreb, tel. 01/4811-155; e-mail: info@atlantis-travel.hr