Uvodnik
Leading article

HRVATSKI NACIONALNI KONSENZUS O DIJAGNOSTICI I LIJEČENJU DEBLJINE

CROATIAN NATIONAL CONSENSUS ON DIAGNOSIS AND TREATMENT OF OBESITY

JOZO JELČIĆ, MIRKO KORŠIĆ*

Deskriptori: Pretilost – dijagnoza, liječenje; Konsenzus; Hrvatska

Sažetak. Debljina je jedan od vodećih javnozdravstvenih problema. Više od polovice žena i oko dvije trećine muškaraca u Hrvatskoj imaju indeks tjelesne mase (BMI) veći od normalnoga, a oko petine je debelo. Osobito zabrinjava trend porasta učestalosti debljine u dječjoj i adolescentnoj populaciji. Debljina je kronična bolest karakterizirana metaboličkim i endokrinim poremećajima, koja za posljedicu ima niz teških kroničnih komplikacija. Godine 2002. osnovano je pri HLZ-u Hrvatsko društvo za debljinu u čijoj su organizaciji do sada održana dva nacionalna kongresa o debljini. Na oba kongresa prihvaćen je nacionalni konsenzus o dijagnostici i liječenju debljine. Uzimajući u obzir slabe dugoročne rezultate liječenja debljine samo preporukama o promjeni načina prehrane i pojačanoj tjelesnoj aktivnosti, u drugom konsenzusu iz travnja 2006. dane su preporuke za raniji početak primjene farmakoterapije i kirurškog liječenja debljine nego što je preporučeno u prethodnom konsenzusu. Valja očekivati da će nove preporuke unaprijediti dijagnostiku i liječenje debljine u našoj sredini.

Descriptors: Obesity – diagnosis, therapy; Consensus; Croatia

Summary. Obesity is one of the leading public health problems. Over half of women and two thirds of men in Croatia are either overweight or obese, and about one fifth is overweight. Especially worrying is the rising prevalence of obesity in children and adolescents. Obesity is a chronic disease characterised by metabolic and endocrine disorders, resulting in serious chronic complications. The Croatia Obesity Society was founded in 2002 under the umbrella of the Croatian Medical Association and has so far organised two national congresses on obesity. At each congress a national consensus on diagnosing and treating obesity was adopted. Taking into account that treating obesity only with recommendations about dieaty modification and increased physical activity has not given satisfactory results, the 2006 Congress Consesus recommends an earlier start of pharmacologic therapy and surgical treatment of obesity compared to 2003 Congress Consensus. We expect that the new recommendations will improve diagnostics and treatment of obesity in Croatia.

Liječ Vjesn 2007;129:51–53

Debljina je kronična bolest karakterizirana metaboličkim i endokrinološkim poremećajima. Jedan je od najvećih javnozdravstvenih problema u svijetu, pa tako i u našoj zemlji. Razlozi zato su: pandemijski karakter bolesti, brojnost i težina komplikacija, povećana smrtnost, visoki direktni i indirektni troškovi liječenja. Uzroci pandemije debljine su brojni i kompleksni, ali se mogu svesti pod jedan zajednički nazivnik: promjene u stilu života nastale tijekom 20. stoljeća, posebno i njegovoj drugoj polovici. Te promjene stila života karakterizirane su smanjenom tjelesnom aktivnošću i većom dostupnošću brze, ukusne, jeftine i visokokalorične hrane koja se i povećanoj količini i konzumira. Osim toga ovaj stil života karakteriziran je i stalnim »nedostatkom vremena«, odnosno životom i radom u »vremenskom škripcu« i povećanoj kompeticiji, što uvjetuje veću izloženost stresu. Ovakav snažan utjecaj vanjskih čimbenika na ponašanje, način prehrane, tjelesnu aktivnost i psihu ljudi u kombinaciji s endogenim čimbenicima, ponajprije genskim, uzrokovao je da se pandemija debljine i dalje širi i povećava. Dosadašnji jednostavni i jednostrani pristupi liječenju debljine nisu dali zadovoljavajuće rezultate. Liječenje debljine samo preporukama o promjeni načina prehrane i pojačanoj tjelesnoj aktivnosti dugoročno daje slabe rezultate. Svega 5–10% bolesnika nakon 5 godina ima nižu tjelesnu težinu od početne. Kada se uz navedene preporuke u terapiju uključi i farmakoterapija, rezultati su značajno bolji. Za vrijeme dok se uzimaju lijekovi (sibutramin ili orlistat) oko 40% bolesnika uspijeva održati postignutu nižu tjelesnu težinu. U nekih bolesnika potrebna je i pomoć psihijatra zbog manifestne depresije i anksioznosti. Ako sve poduzete mjere tijekom duljeg razdoblja ne daju zadovoljavajuće rezultate (indeks tjelesne mase veći od 35 kg/m^2) ili u osoba koje su ugrožene komplikacijama debljine, preporučuje se razmotriti mogućnost endoskopskog liječenja s pomoću intragastričkog balona ili kirurškog liječenja debljine. Na ovaj se način u dobroj organizaciji i uskoj suradnji liječnika obiteljske medicine i lijačenika različitih užih specijalnosti s centralnim mjestom endokrinologa u takvom timu, mogu očekivati značajno bolji rezultati liječenja.

Zbog težine problema debljine u našoj zemlji, 2002. godine osnovano je pri Hrvatskome liječničkom zboru Hrvat-

* **Zavod za endokrinologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet i KBC Zagreb** (mr. sc. Jozo Jelčić, dr. med.; prof. dr. sc. Mirko Koršić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. J. Jelčić, Zavod za endokrinologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

Primljeno 21. prosinca 2006., prihvaćeno 12. prosinca 2006.

sko društvo za debljinu (HDD) radi boljeg upoznavanja i proučavanja debljine, edukacije i promicanja ovog problema, kako u struci tako i u javnosti. U tim nastojanjima do sada su u organizaciji HDD-a održana dva kongresa o debljini. Prvi hrvatski kongres o debljini održan je 2003. godine u Rapcu, a II. hrvatski kongres o debljini održan je 7.–9. travnja 2006. godine u Opatiji. Na Prvom kongresu prihvaćen je nacionalni konsenzus o liječenju debljine, a na Drugom kongresu prihvaćen je novi nacionalni konsenzus o dijagnostici i liječenju debljine.

Nacionalni konsenzus
o dijagnostici i liječenju debljine

II. hrvatski kongres o debljini,
Opatija, 7.–9. 4. 2006.

1. Definicija pojmova:
   - Prekomjerna tjelesna težina: BMI >25 kg/m^2 (BMI – engl.: body mass index = indeks tjelesne mase)
   - Debljina: BMI >30 kg/m^2 (kg = kilogram; m = metar)
   - Opseg struka koji znači rizik od metaboličkog sindroma:
     – žene: >80 cm
     – muškarci: >94 cm
   - Prekomjerna tjelesna težina i debljina veliki su javnozdravstveni problemi koji zahtijevaju prikladan i učinkovit multidisciplinarni pristup.

2. Preporuke za dijagnostiku (klinički pregled)

Pri prvom pregledu bolesnika liječnik obvezno treba izmjeriti:
– tjelesnu težinu (TT)
– tjelesnu visinu (TV)
– odrediti BMI: TT (kg)/TV^2(m^2)
– opseg struka (mjeri se na polovici udaljenosti između donjeg ruba rebrenog luka i *cristae iliacae* bočno, na mjestu gdje su najbliži, u ekspiriju)
– arterijski tlak.

3. Preporuke za dijagnostiku (laboratorijski nalazi)
   - U osoba s BMI >30 kg/m^2 ili s opsegom struka >80 cm u žena i >94 cm u muškaraca treba odrediti:
     – ukupni kolesterol
     – HDL (engl.: high-density lipoprotein = lipoproteini visoke gustoće)
     – trigliceride
     – glikemiju.

4. Uloga liječnika/zdravstvenog sustava u prevenciji i liječenju
   - Debljina je kronična bolest koja je od Svjetske zdravstvene organizacije prepoznata kao jedan od vodećih javnozdravstvenih problema koji valja prevenirati i liječiti.
   - Obveza je svakog liječnika prenositi spoznaje o tome svojim bolesnicima i upozoravati ih na ozbiljne posljedice debljine za zdravlje te nastojati da takvi bolesnici smanje svoju tjelesnu težinu.

5. Kronične komplikacije debljine
   - Glavne štetne posljedice debljine za zdravlje jesu povećani rizik od obolijevanja od:
     – dijabetesa tip 2
     – arterijske hipertenzije
     – hiperlipidemije
     – kardiovaskularnih bolesti
     – cerebrovaskularnih bolesti
     – gastrointestinalnih bolesti
     – degenerativnih bolesti zglobova
     – ginekoloških problema
     – endokrinoloških poremećaja
     – tumora
     – problema u svezi s respiratornim sustavom
     – psiholoških problema

6. Liječenje
   - Smanjenje tjelesne težine od samo 5% do 10% od početne težine smanjuje rizik od obolijevanja od niza bolesti povezanih s debljinom.
   - Cilj ne treba biti velik gubitak tjelesne težine u kratkom razdoblju, nego postupno tijekom duljeg razdoblja.
   - Metode i cilj smanjenja prekomjerne tjelesne težine moraju biti prilagođeni svakom bolesniku individualno nakon pažljive analize rizičnih čimbenika i općeg zdravstvenog stanja bolesnika.

7. Niskokalorijska prehrana i pojačana tjelesna aktivnost
   - Smanjivanje prekomjerne tjelesne težine i održavanje tako smanjene težine temelji se na kombinaciji:
     – niskokalorijska prehrana (žene: 1000–1200 kcal/dan, muškarci: 1200–1400 kcal/dan) (kcal = kilokalorija)
     – redovite tjelesne aktivnosti (brzi hod, vožnja biciklom i sl. najmanje pola sata svakoga dana)
     – tjedna kontrola tjelesne težine i aktivnosti
     – promjena u ponašanju.
   - Ovakav pristup treba nastaviti trajno, čak i ako se osim dijete i promjene načina života bolesniku propiše i eventualna dodatna terapija.

8. Farmakoterapija

U bolesnika u kojih niskokalorijska prehrana i pojačana tjelesna aktivnost ne daju zadovoljavajuće rezultate indicirana je primjena farmakoterapije. Rabe se dva lijeka:
– sibutramin
– orlistat.

9. Indikacije za farmakoterapiju
   - Uzimanje lijekova za smanjenje tjelesne težine opravdano je u odraslih:
     – debelih bolesnika (BMI >30 kg/m^2)
     – prekomjerno teških bolesnika koji imaju i neke druge bolesti (BMI >27 kg/m^2)
     – ako indikacije za primjenu lijeka to dopuštaju.
   - Lijekovi se primjenjuju ako dijeta i promjene životnih navika nisu dali zadovoljavajuće rezultate, tj. ako nije postignuto smanjenje tjelesne težine za najmanje:
     – 5% nakon 3 mjeseca
     – 10% nakon 6 mjeseci.

10. Uzimanje lijekova za smanjenje tjelesne težine opravdano je započeti odmah u početku liječenja u bolesnika:
   - BMI >35 kg/m^2
   - u bolesnika sa smanjenom pokretljivošću (gubitak vida, teški osteoartritis kuka i koljena, stanje nakon moždane kapi i druge teške neurološke bolesti i sl.)

- ako su raniji pokušaji bili:
  - neuspješni
  - tek djelomično i kratkotrajno uspješni (gubitak TT manji od 20% ili ponovno debljanje u periodu od pola godine).

11. Praćenje bolesnika na farmakoterapiji

- Ne reagiraju svi debeli bolesnici na farmakoterapiju
- Lijekovi za smanjenje tjelesne težine ne bi se trebali propisivati duže od 12 tjedana, nakon čega treba uslijediti kontrola.
- Uzimanje lijeka treba biti obustavljeno u onih bolesnika koji nisu postigli smanjenje tjelesne težine od barem 5% tijekom 12 tjedana.
- Ako je postignuto smanjenje tjelesne težine od barem 5%, uzimanje lijeka može biti nastavljeno uz trajno pridržavanje dijete i redovito kontroliranje tjelesne težine.

12.

- Uzimanje lijekova za smanjenje tjelesne težine ne smije biti duže od vremena preporučenog u uputama proizvođača lijeka, a bolesnici se tijekom uzimanja lijeka moraju redovito kontrolirati kod liječnika.

13.

- Brzo vraćanje prekomjerne tjelesne težine često je povezano s kratkotrajnim uzimanjem lijekova za smanjenje tjelesne težine (12 tjedana ili manje).

14.

- Kod procjene je li bolesnik prikladan za farmakoterapiju važno je odrediti omjer rizika i koristi, imajući na umu da, bez obzira na velike medicinske prednosti smanjenja prekomjerne tjelesne težine, farmakologija nije bez rizika.

15.

- Medikamentno liječenje debljine treba provoditi interdisciplinarnom suradnjom liječnika primarne i sekundarne zdravstvene zaštite i drugih suradnika.
- Etička je obveza liječnika upozoriti bolesnika na rizik od nuspojava i mogućih interakcija s drugim lijekovima.
- Liječnik je obvezan svaku nuspojavu lijeka prijaviti Nacionalnom centru za nuspojave lijekova i medicinskih proizvoda.

16. Intragastrični balon i kirurško liječenje

- Ako se svim do sada navedenim načinima liječenja tijekom duljeg razdoblja ne uspije postići BMI <35 kg/m^2, valja razmotriti mogućnost primjene endoskopskog liječenja s pomoću intragastričnog balona ili kirurškog liječenja debljine.

17. Debljina u djece

- Posebnu pozornost treba posvetiti prevenciji, dijagnosticiranju i liječenju debljine u djece i adolescenata.

18. Evidencija bolesnika

- S obzirom na izuzetnu selektivnost pristupa medikamentnog ili invazivnog liječenja preporučuje se voditi redovitu evidenciju bolesnika.

Izvorni radovi
Original articles

UTJECAJ NEKIH SOCIODEMOGRAFSKIH VARIJABLA NA POJAVNOST NEGATIVNIH OBLIKA PONAŠANJA U RADNOM OKRUŽJU MEDICINSKIH SESTARA I TEHNIČARA

INFLUENCE OF SOME SOCIODEMOGRAPHIC VARIABLES ON INCIDENCE OF NEGATIVE BEHAVIOUR IN NURSES' AND MEDICAL ASSISTANTS' WORK ENVIRONMENT

FRANKA KRAJNOVIĆ, NATAŠA ŠIMIĆ, SANDA FRANKOVIĆ*

Deskriptori: Stres, psihološki – etiologija; Medicinske sestre – psihologija; Međuljudski odnosi; Socijalno ponašanje; Socioekonomski čimbenici

Sažetak. Cilj ovog istraživanja bio je ispitati da li postoje razlike u doživljavanju nekih negativnih ponašanja kod medicinskih sestara i tehničara različitog sociodemografskog statusa. U istraživanju je sudjelovalo 1354-ero medicinskih sestara i tehničara. U svrhu ovog istraživanja konstruiran je upitnik, čiji se prvi dio sastojao od pitanja koja su se odnosila na socio-demografske karakteristike, dok se drugi sastojao od tvrdnja koje opisuju negativna ponašanja. Rezultati ispitivanja upućuju na to da medicinske sestre i tehničari kao najčešće oblike negativnih ponašanja navode: podcjenjivanje, vikanje, vrijeđanje, ignoriranje mišljenja i stavova, privilegiranje pojedinih članova tima, komentiranje privatnog života te neosiguravanje zamjene za odsutne djelatnike i negativan odnos prema njihovu radu. Medicinske sestre češće su od svojih kolega doživljavale ignoriranje mišljenja i stavova. Bračni pak status utjecao je na doživljavanje jednog aspekta ponašanja (komentiranje privatnog života). Ispitanici dobi 31–50 i s radnim stažem 11–30 godina češće su doživljavali vikanje, vrijeđanje, komentiranje privatnog života, kao i privilegiranje pojedinih članova tima u njihovu radnom okružju.

Descriptors: Stress, psychological – etiology; Nurses – psychology; Interpersonal relations; Social behaviour; Socioeconomic factors

Summary. The aim of this research was to investigate if there are differences in experiencing negative behaviour in nurses and medical assistants of different sociodemographic status. 1354 nurses and medical assistants participated in this research. For the purpose of the research a questionnaire was made, the first part of which consisted of questions referring to sociodemographic variables, whereas the second part consisted of claims describing negative behaviours. The results of the research imply that nurses and medical assistants indicate that the most frequent forms of negative behaviour are: disparage, yelling, insulting, ignoring one's opinion and attitudes, making some members of the team privileged, commenting one's personal life, not securing replacement for absent workers and negative attitude towards their work. Nurses more frequently than their colleagues experienced the ignoring of their opinion and attitudes. Marital status had influence on the experiencing of one aspect (commenting one's personal life). The examinees aged 31–50 years, and with the work duration of 11–30 years, more frequently experienced yelling, insulting, commenting one's personal life, and also making some members of a team in their work environment privileged.

Liječ Vjesn 2007;129:54–61

Jedan od najčešćih uzroka stresa na radnome mjestu jesu međuljudski odnosi. U novije vrijeme konflikti radnih uloga i međuljudski konflikti, kao izvori stresa privlače pozornost istraživača, dok nasilje na radnome mjestu zauzima visoko mjesto interesa gotovo svih profesionalnih skupina. Devedesetih godina prošlog stoljeća pozornost istraživača usmjerava se na *mobbing* kao oblik nasilja na radnome mjestu. Svakako treba naglasiti da nasilje na radnome mjestu ne podrazumijeva samo *mobbing* koji je po svojoj definiciji usmjeren na istraživanje negativnih socijalnih interakcija među zaposlenicima. Situacije u kojima zaposlene osobe doživljavaju negativna ponašanja od svojih klijenata i stranaka ne spadaju u domenu ovog fenomena.

Iako *mobbing* oduvijek postoji u radnim organizacijama, tek posljednjih dvadesetak godina privukao je pozornost znanstvenika. Prvi je počeo istraživati ovaj fenomen Heinz Leymann, koji pod ovim pojmom razumijeva neprijateljsku ili neetičnu komunikaciju koja je sustavno usmjerena od jednog ili više pojedinaca prema, uglavnom, jednom pojedincu, koji je zbog *mobbinga* gurnut u poziciju u kojoj je bespomoćan i ne može se braniti.[1] *Mobbing* je ekstremna vrsta socijalnog stresora u radnoj okolini.[2] Visoka učestalost (bar jedanput na tjedan) u dužem vremenu (najmanje šest mjeseci) dvije su ključne dimenzije ovog fenomena,[3] koje mogu rezultirati značajnim reakcijama na kognitivnom, psihosocijalnom i psihosomatskom planu pojedinca.

* **Interni odjel – odsjek za nefrologiju, Opća bolnica Zadar** (Franka Krajnović, vms, prof. sociologije/pedagogije); **Odjel za psihologiju, Sveučilište u Zadru** (doc. dr. sc. Nataša Šimić, dipl. psiholog); **Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb** (Sanda Franković, vms, prof. sociologije)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. F. Krajnović, Interni odjel – Odsjek za nefrologiju, Opća bolnica Zadar, Bože Peričića 5, 23 000 Zadar

Primljeno 11. listopada 2005., prihvaćeno 8. prosinca 2006.

Postoje različiti oblici uznemiravanja na radnome mjestu: zlostavljanje vezano uz radne zadatke, socijalna izolacija, napadi vezani za privatni život, verbalne prijetnje i uvrede pred drugima, fizičko zlostavljanje i sl.[2] Na osnovi istraživanja *mobbinga* u više radnih organizacija u Švedskoj, Leymann razlikuje nekoliko kategorija uznemiravanja: napadi na mogućnost adekvatnog komuniciranja, napadi na mogućnost održavanja socijalnih odnosa, napadi na osobnu reputaciju, napadi na kvalitetu rada, napadi na zdravlje žrtve.[1]

U istraživanju ovog fenomena potrebno je respektirati kulturološke razlike, zbog kojih bi mogle postojati razlike u nizu aspekata *mobbinga,* od kojih su neki: uvjeti nastanka, učestalost te oblici uznemiravanja, kao i obilježja žrtava i mobera (*osobe koje provode* mobbing *u suvremenom žargonu nazivaju se moberima*). Većina dosadašnjih istraživanja provedena je u skandinavskim zemljama te u Njemačkoj, Austriji, Velikoj Britaniji, SAD-u i Australiji, dok su ovakva istraživanja u Hrvatskoj tek u začecima. Osim zemljopisnih i kulturoloških razlika između Hrvatske i tih zemalja, razlike postoje i u ekonomskoj, gospodarskoj i pravnoj politici. Hrvatska spada u tranzicijske zemlje, a poslijeratna situacija karakterizirana ekonomskom krizom, nezaposlenošću i privatizacijom također bi mogla pogodovati nastanku *mobbinga*. Jedino veće istraživanje o *mobbingu* provedeno kao terenska anketa u Zagrebu među gradskim stanovništvom na uzorku od 700 ispitanika pokazalo je da je od 15,4% do 53,4% ispitanika iskusilo neki oblik uznemiravanja na radnome mjestu.[4]

Mobbing je fenomen koji proizlazi iz interakcije više faktora. Neke osobine mobera te karakteristike radne okoline dvije su osnovne kategorije rizičnih faktora koje pogoduju njegovu nastanku. Dosadašnja istraživanja su također pokazala da se *mobbing* češće pojavljuje u hijerarhijski organiziranim radnim organizacijama, sa slabim horizontalnim i vertikalnim komunikacijskim kanalima uz prisutnost visoke razine stresa u radnoj okolini.[1] U većem riziku su također radne organizacije koje se bave administrativnim poslovima od onih u kojima se proizvodi, što se može objasniti činjenicom da su u proizvodnim djelatnostima radni zadaci i uloge jasno definirani, pa je samim time vjerojatnost pojavljivanja konflikata smanjena. Nasuprot ovomu, neproizvodne radne organizacije, koje se bave ponajprije administrativnim poslovima ili uslužnim djelatnostima, najčešće imaju paralelnu hijerarhiju rukovođenja, pa u situacijama kada dođe do neusklađenosti radnih zahtjeva primljenih od dva ili više izvora, dolazi do konflikta radnih uloga.[5] U neproizvodnom sektoru, za razliku od proizvodnoga, također je teže objektivno evaluirati kvalitetu rada i opterećenje radnika.

U zdravstvenim ustanovama postoji paralelna hijerarhija rukovođenja, a dosadašnja istraživanja bila su usmjerena na ispitivanja različitih oblika nasilja unutar svih, kao i unutar jedne profesionalne skupine. Nacionalne sestrinske udruge su 2000. godine preko Međunarodnog vijeća medicinskih sestara (International Council of Nursery, skr. ICN) objavile rezultate različitih istraživanja o nasilju na radnome mjestu i proslijedile ih nacionalnim sestrinskim udrugama kako bi potakle raspravu i senzibilizirale javnost u pojedinim zemljama za tu problematiku. U svom vodiču *»Kako se nositi s nasiljem na radnome mjestu«* Međunarodno vijeće[6] upozorava da su nasilju izloženi profesionalci unutar sustava zdravstvene skrbi, naglašavajući da su medicinske sestre najugroženije i najizloženije različitim oblicima nasilja od strane pacijenata, njihovih obitelji i posjeta, kao i od drugih djelatnika zaposlenih u sustavu.

Neke od specifičnosti profesije medicinskih sestara su visoko human, odgovoran, težak i stresan rad, koji zahtijeva izrazit stupanj suradnje s liječničkom profesijom i pacijentima, a o pravodobnoj intervenciji medicinskih sestara često ovisi i život pacijenta. Neki od radnih stresora, kao što su smjenski i prekovremeni rad, poslovi rizični za zdravlje, međuljudski konflikti te konflikti radnih uloga, permanentno su prisutni na njihovim radnim mjestima i u radnoj okolini. Za razliku od većine poslova u proizvodnim djelatnostima gdje su radni procesi jednaki u sve tri smjene, na radnim mjestima medicinskih sestara u noćnoj smjeni prisutna su dodatna radna opterećenja, kao što su manje osoblja u bolnicama, neki bolesnici doživljavaju krize upravo noću i sl. Izrazito negativan stav medicinsih sestara prema noćnom radu[7] vjerojatno je rezultat navedenih specifičnih okolnosti rada u noćnoj smjeni.

U nekim istraživanjima ispitivala se incidencija *mobbinga* na radnim mjestima medicinskih sestara. Paralelna hijerarhija rukovođenja mogla bi pogodovati pojavi ovog oblika nasilja budući da medicinske sestre primaju radne zadatke od liječnika i glavnih medicinskih sestara, što može rezultirati učestalim konfliktima i/ili nejasnoćom radnih uloga, koji mogu predstavljati dodatne stresore u njihovu svakodnevnom radu. U ispitivanju na 745 norveških medicinskih sestara-asistentica utvrđeno je da je 3% bilo izloženo *mobbingu* u vrijeme ispitivanja, dok je 8,4% sestara imalo takva prijašnja iskustva.[8] Rezultati ovog istraživanja također su upozorili na veću incidenciju *mobbinga* u psihijatrijskim ustanovama, gdje je utvrđeno da je 10% medicinskih sestara bilo izloženo različitim oblicima uznemiravanja na radnim mjestima. U riziku od različitih oblika nasilja su i medicinske sestre zaposlene u hitnoj službi. Tako, na primjer, u studiji provedenoj u Pennsylvaniji[9] došlo se do podatka da je 36% medicinskih sestara zaposlenih u hitnoj službi bile žrtva fizičkog oblika nasilja tijekom perioda od 12 mjeseci, dok je samo 6% ostalih zaposlenika bilo žrtva nasilja. Analize sindikata medicinskih sestara u Portugalu,[10] koje su uključivale praćenje prijavljenih oblika nasilja u trogodišnjem periodu, također su pokazale najveću učestalost nasilja na odjelima psihijatrijskog tipa te u hitnim službama. Seksualno zlostavljanje i uznemiravanje, kao specifičan oblik nasilja, također je u alarmantnom porastu unutar sestrinske profesije. Tako, na primjer, u Irskoj 48% prijavljenih oblika nasilja odnosilo se na različite oblike seksualnog zlostavljanja i uznemiravanja.[11] Na uzorku od 205 medicinskih sestara i primalja u jednoj zdravstvenoj ustanovi u Rijeci utvrđeno je da je 45% ispitanica tijekom svog radnog vijeka bar jedanput bilo izloženo seksualnom uznemiravanju. Rezultati ovog istraživanja pokazuju da je verbalno seksualno uznemiravanje najčešće doživljavano.[12] Pod ovim oblikom uznemiravanja razumijeva se svaka usmena ili pismena poruka, koju primatelj doživljava kao neželjenu i nametnutu.[13] Tako, na primjer, za jedne to je poziv na večernji izlazak, dok drugi u dodiru ruke ili šali prepoznaju ovaj oblik uznemiravanja.

S obzirom na stresne uvjete rada medicinskih sestara i tehničara te neke karakteristike njihovih radnih mjesta, od kojih je paralelna hijerarhija rukovođenja jedna od relevantnijih, valja pretpostaviti da su negativni aspekti ponašanja, od kojih su neki simptomatični i za *mobbing*, prisutni i u njihovu radnom okružju. S obzirom na rezultate nekih dosadašnjih istraživanja na zaposlenicima u drugim radnim organizacijama[5] valja očekivati razlike u njihovoj pojavnosti s obzirom na sociodemografske karakteristike medicinskih sestara i tehničara.

Cilj ovog istraživanja bio je ispitati eventualne razlike u učestalosti negativnih oblika ponašanja s obzirom na neke sociodemografske varijable (spol, dob, bračni status, radni

staž i stupanj obrazovanja). Drugim riječima, utvrditi koje negativne aspekte ponašanja, simptomatične za *mobbing*, doživljavaju medicinske sestre i tehničari različitog sociodemografskog statusa.

Metoda rada

Ispitanici

U ispitivanju je sudjelovalo 1354-ero medicinskih sestara i tehničara zaposlenih u zdravstvenim ustanovama različitog tipa na teritoriju 21 županije, koje su se dobrovoljno javile za sudjelovanje u istraživanju. O provedbi istraživanja svi zainteresirani su informirani preko aktivista podružnica Hrvatske udruge medicinskih sestara. Najviše ispitanika zaposleno je u bolnicama (60,19%), dok 27,25% radi u klinikama, a preostalih 12,56% uzorka zaposleno je u ostalim zdravstvenim ustanovama (domovi zdravlja, privatne ordinacije, ambulante, domovi umirovljenika). Najviše ispitanih je iz Zagrebačke županije i grada Zagreba (33,08%), a zatim iz Primorsko-goranske (15,82%), Brodsko-posavske (10,12%), Zadarske (8,94%), Koprivničko-križevačke (7,46%), Požeško-slavonske (6,64%) i Sisačko-moslavačke (6,43%) županije, dok je iz preostalih županija je od 0,15% do 2,95% ispitanika.

Instrumentarij

U svrhu ovog istraživanja autori su primijenili upitnik čiji se prvi dio sastojao od pitanja o sociodemografskom statusu ispitanika (spol, dob, bračni status, radni staž, obrazovni status). Drugi dio upitnika činile su tvrdnje koje opisuju različite oblike negativnih ponašanja u radnoj okolini: *Vrijeđanje, Verbalne prijetnje, Ucjena, Osporavanje prava napredovanja u struci, Vikanje, Izolacija, Podcjenjivanje, Kontrola i nadzor od osoba bez obrazovne i praktične iskustvene profesionalne osnove, Ismijavanje izgleda, Fizičke prijetnje, Negativan odnos prema mom radu, Ignoriranje mog mišljenja i stavova, Komentiranje mog života, Dobacivanje seksualnih primjedbi, Namjerno dodirivanje po tijelu, Ucjenjivanje seksualnim uslugama radi posla, Silovanje, Nemogućnost osobnog izbora korištenja godišnjeg odmora, nemogućnost korištenja slobodnih dana u zakonskim okvirima, neosiguravanje zamjene za odsutne djelatnike, privilegiranje pojedinih članova tima unutar raspodjele poslova.* Dane tvrdnje konstruirane su na osnovi podataka iz literature o simptomima *mobbinga* i negativnim socijalnim interakcijama u radnoj okolini.

Zadatak ispitanika bio je da zaokruže tvrdnje koje opisuju njihovo iskustvo, s tim da je bilo dopušteno zaokružiti i više od jedne tvrdnje te navesti i eventualne druge oblike ponašanja koje doživljavaju, a ne nalaze se među ponuđenima.

Ispitivanje je provedeno tijekom ožujka i travnja 2005. godine. Upitnik je primjenjivan individualno. Prije ispunjavanja samog upitnika ispitanici su bili upoznati s ciljem i svrhom ovog istraživanja te im je osigurana potpuna anonimnost odgovora.

Rezultati su izraženi u frekvencijama, dok je za testiranje značajnosti razlika u čestini doživljavanja pojedinih oblika negativnog ponašanja između ispitanika različitog sociodemografskog statusa korišten hi-kvadrat test iz programskog paketa Statistica 6.0.

Preliminarne analize rezultata

Sudionici ovog istraživanja o svojim su iskustvima kada je riječ o negativnim ponašanjima u radnoj okolini odgovarali na unaprijed ponuđene tvrdnje zatvorenim tipom upitnika, a dobiveni rezultati izraženi su u frekvencijama ili postocima. Dio primijenjenog upitnika koji se odnosio na različite oblike negativnih ponašanja u radnoj sredini nije bilo moguće validirati.

Preliminarne analize rezultata imale su za cilj identificirati najučestalije negativne oblike ponašanja u radnom okružju medicinskih sestara.

Kada je riječ o vlastitim iskustvima, dobiveni rezultati na uzorku od 1354 ispitanika su pokazali da medicinske sestre i tehničari najčešće doživljavaju: *podcjenjivanje* (39,43%), *vikanje* (37,96%), *vrijeđanje* (31,09%), *ignoriranje mišljenja i stavova* (28,06%), *privilegiranje pojedinih članova tima unutar raspodjele poslova* (27,25%), *komentiranje privatnog života* (23,11%) *te neosiguravanje zamjene za odsutne djelatnike* (22,23%) *i negativan odnos prema njihovu radu* (22,15%).

Ponašanja niže pojavnosti u radnom okružju medicinskih sestara i tehničara su: *osporavanje prava napredovanja u struci* (15,21%), *nemogućnost korištenja slobodnih dana u zakonskim okvirima* (13,88%), *nemogućnost osobnog izbora korištenja godišnjeg odmora* (12,77%).

Ponašanja seksualnog sadržaja /dobacivanje seksualnih primjedbi (13,22%), namjerno dodirivanje po tijelu (5,61%) te ucjenjivanje seksualnim uslugama (1,18%)/ rjeđe se doživljavaju. Dobiveni rezultati također upućuju na nisku incidenciju doživljavanja fizičkih prijetnja (3,17%), izolacije (7,01%) i ucjena (5,31%).

Rezultati

Daljnje analize imale su za cilj ispitati da li postoje razlike u doživljavanju negativnih oblika ponašanja, čija pojavnost na ispitivanom uzorku iznosi od 22% do 39%.

Tablica 1. *Hi-kvadrat testovi i učestalost doživljavanja negativnih ponašanja s obzirom na spol*

Table 1. *Chi-square tests and the frequency of experiencing negative behaviour in respect of gender*

Ponašanja/Behaviour	Spol/Sex	F0	F1	χ^2-test
Podcjenjivanje /Disparage	M/M	46	30	0,181 p=0,669
	Ž/F	740	535	
Vikanje /Yelling	M/M	50	27	1,260 p=0,262
	Ž/F	746	530	
Vrijeđanje /Insulting	M/M	52	25	0,092 p=0,762
	Ž/F	882	393	
Ignoriranje mišljenja i stavova/Ignoring one's opinion and attitudes	M/M	64	13	4,743* **p=0,029**
	Ž/F	914	361	
Privilegiranje pojedinih članova tima/Making members of team privileged	M/M	62	15	2,251 p=0,134
	Ž/F	928	348	
Komentiranje privatnog života/Commenting one's personal life	M/M	60	17	0,030 p=0,871
	Ž/F	1105	272	
Neosiguravanje zamjene za odsutne djelatnike /Not securing replacement for absent workers	M/M	64	13	0,911 p=0,340
	Ž/F	1003	274	
Negativan odnos prema njihovu radu/Negative attitude towards their work	M/M	65	12	0,375 p=0,541
	Ž/F	1041	234	

*χ^2=3,840 p=0,050

F0 – učestalost nedoživljavanja negativnog ponašanja (frequency of not experiencing negative behaviour)

F1 – učestalost doživljavanja negativnog ponašanja (frequency of experiencing negative behaviour)

Tablica 2. *Hi-kvadrat testovi i učestalost doživljavanja negativnih ponašanja s obzirom na dob*
Table 2. *Chi-square tests and the frequency of experiencing negative behaviour in respect of age*

Ponašanja/Behaviour	Dob/Age	F_0	F_1	χ^2-test	Ponašanja/Behaviour	Dob/Age	F_0	F_1	χ^2-test
Podcjenjivanje/Disparage	18–25	75	43	7,303	Privilegiranje pojedinih članova tima/Making members of team privileged	18–25	79	38	22,252*
	26–30	105	91	p=0,606		26–30	119	75	**p=0,008**
	31–40	205	172			31–40	278	101	
	41–50	300	192			41–50	377	115	
	>50	101	66			>50	133	34	
Vikanje/Yelling	18–25	70	48	19,142*	Komentiranje privatnog života /Commenting one's personal life	18–25	84	35	30,719*
	26–30	96	100	**p=0,024**		26–30	136	60	**p<0,001**
	31–40	206	172			31–40	285	92	
	41–50	313	180			41–50	414	79	
	>50	111	56			>50	144	23	
Vrijeđanje/Insulting	18–25	85	33	29,780*	Neosiguravanje zamjene za odsutne djelatnike /Not securing replacement for absent workers	18–25	88	29	13,410
	26–30	121	74	**p<0,001**		26–30	140	55	p=0,145
	31–40	243	136			31–40	292	87	
	41–50	354	139			41–50	402	91	
	>50	131	36			>50	142	25	
Ignoriranje mišljenja i stavova/Ignoring one's opinion and attitudes	18–25	90	29	3,014	Negativan odnos prema njihovu radu/Negative attitude towards their work	18–25	99	19	3,491
	26–30	143	53	p=0,964		26–30	155	41	p=0,942
	31–40	262	115			31–40	302	76	
	41–50	357	136			41–50	410	82	
	>50	126	41			>50	140	27	

*χ^2=16,900 p=0,050
F0 – učestalost nedoživljavanja negativnog ponašanja (frequency of not experiencing negative behaviour)
F1 – učestalost doživljavanja negativnog ponašanja (frequency of experiencing negative behaviour)

S ciljem utvrđivanja sociodemografskih karakteristika medicinskih sestara i tehničara koji doživljavaju neka od ponašanja karakterističnih za *mobbing* izračunane su frekvencije u svakoj kategoriji. Sociodemografske kategorije bile su spol, dob, bračni status, radni staž i stupanj obrazovanja. Na tablicama 1–5. navedene su opažene frekvencije u kojima ispitani aspekti ponašanja nisu doživljavani (f0) te u kojima su doživljavani (f1).

Testiranja značajnosti razlika u čestini doživljavanja ispitivanih negativnih ponašanja između medicinskih sestara i tehničara pokazala su razlike jedino u doživljavanju ignoriranja mišljenja i stavova. Značajno više medicinskih sestara (26,70%) u usporedbi s njihovim kolegama muškog spola (0,96%) izjavilo je da doživljava ovaj aspekt ponašanja u svojoj radnoj okolini (tablica 1.).

Nadalje, dobiveni rezultati pokazali su razlike u učestalosti doživljavanja vikanja, vrijeđanja, privilegiranja pojedinih članova tima te komentiranja privatnog života kod sudionika različitoga dobnog statusa. Učestalost doživljavanja vikanja, vrijeđanja te privilegiranja pojedinih članova tima je najveća kod dobne skupine od 41 do 50 godina, a zatim kod skupine dobi od 31 do 40 godina (tablica 2.). Komentiranje pak privatnog života najučestalije doživljavaju sudionici od 31 do 40 godina, a zatim dobna skupina od 41 do 50 godina (tablica 2.). Iskazi pak skupina od 18 do 25 godina te skupine starije od 50 godina upućuju na rjeđe doživljavanje navedenih oblika ponašanja (tablica 2.).

Bračni status utjecao je na samo jedan aspekt ponašanja, a to je komentiranje privatnog života (tablica 3.). Naime, udane ispitanice najčešće doživljavaju ovakva ponašanja u svojoj radnoj okolini. Pojavnost ovog oblika ponašanja nešto je veća i u skupini neudanih, dok iskazi udovica te onih koji žive u izvanbračnim zajednicama, kao i rastavljenih upućuju na manje doživljavanje ovakvog oblika ponašanja (tablica 3.).

Radni staž također je utjecao na značajno doživljavanje pojedinih aspekata ponašanja. Učestalost doživljavanja vrijeđanja, vikanja, privilegiranja pojedinih članova tima i komentiranja privatnog života također se razlikovala kod sudionika različitoga radnog staža. Navedena ponašanja značajno su učestalija kod ispitanika radnog staža 21–30 te 11–20 godina. Kod sudionika s kraćim radnim stažem (do pet godina) te kod onih s najdužim radnim stažem (više od 31 godine) pojavnost navedenih oblika ponašanja je najniža (tablica 4.).

Razlike u čestini doživljavanja pojedinih ispitivanih oblika ponašanja između skupina sa srednjom, višom i visokom stručnom spremom nije se pokazala statistički značajnom, iako postoji tendencija veće izloženosti vrijeđanjima i komentiranjima privatnog života kod sudionika sa srednjom stručnom spremom (značajnost na razini od 8 i 9,5%) (tablica 5.).

Rasprava

Kada je riječ o pojavnosti negativnih ponašanja u radnom okružju medicinskih sestara i tehničara, koja bi mogla biti simptomatična za *mobbing* ili pak koja bi mogla uzrokovati njegov nastanak, dobiveni su rezultati pokazali veću pojavnost ponašanja kao što su: *podcjenjivanje, vikanje, vrijeđanje, ignoriranje mišljenja i stavova, privilegiranje pojedinih članova tima unutar raspodjele poslova, komentiranje privatnog života te neosiguravanje zamjene za odsutne djelatnike, kao i negativan odnos prema radu.* Treba svakako naglasiti da incidencija tih oblika ponašanja nije previsoka, tj. navedene oblike ponašanja doživljava 22–39% uzorka ispitanih (N=1354). Neki od navedenih aspekata ponašanja mogli bi onemogućavati adekvatno komuniciranje i održavanje socijalnih kontakata, pa samim time i održavanje osobnog ugleda pojedinca koji ih doživljava u svojoj radnoj okolini. Neka od ponašanja, na primjer ignoriranje mišljenja i stavova, kao i privilegiranje pojedinih članova tima mogu otežavati i radnu situaciju medicinskim sestrama i tehničarima koji ih doživljavaju. Ovakvi oblici ponašanja također

Tablica 3. *Hi-kvadrat testovi i učestalost doživljavanja negativnih ponašanja s obzirom na bračni status*
Table 3. *Chi-square tests and the frequency of experiencing negative behaviour in respect of marital status*

Ponašanja/Behaviour	Bračni status/ Marital status	F_0	F_1	χ^2-test	Ponašanja/Behaviour	Bračni status/ Marital status	F_0	F_1	χ^2-test
Podcjenjivanje/Disparage	Neudana /Single	151	113	6,916 p=0,646	Privilegiranje pojedinih članova tima/Making members of team privileged	Neudana /Single	183	83	3,939 p=0,915
	U braku /In marriage	556	383			U braku /In marriage	693	245	
	Izvanbr. zaj. /Illegitimate	22	14			Izvanbr. zaj. /Illegitimate	28	8	
	Rastavljen(a) /Divorced	35	43			Rastavljen(a) /Divorced	56	22	
	Udovica /Widow	22	12			Udovica /Widow	27	7	
Vikanje/Yelling	Neudana /Single	140	125	7,739 p=0,561	Komentiranje privatnog života/Commenting one's personal life	Neudana /Single	184	80	27,856* **p<0,001**
	U braku /In marriage	565	375			U braku /In marriage	771	169	
	Izvanbr. zaj. /Illegitimate	20	16			Izvanbr. zaj. /Illegitimate	25	11	
	Rastavljen(a) /Divorced	46	32			Rastavljen(a) /Divorced	53	24	
	Udovica /Widow	25	9			Udovica /Widow	30	5	
Vrijeđanje/Insulting	Neudana /Single	166	99	11,794 p=0,225	Neosiguravanje zamjene za odsutne djelatnike /Not securing replacement for absent workers	Neudana /Single	206	57	5,298 p=0,806
	U braku /In marriage	658	282			U braku /In marriage	745	195	
	Izvanbr. zaj. /Illegitimate	30	5			Izvanbr. zaj. /Illegitimate	29	7	
	Rastavljen(a) /Divorced	53	25			Rastavljen(a) /Divorced	55	23	
	Udovica /Widow	27	7			Udovica /Widow	30	5	
Ignoriranje mišljenja i stavova/Ignoring one's opinion and attitudes	Neudana /Single	191	74	5,939 p=0,746	Negativan odnos prema njihovom radu/Negative attitude towards their work	Neudana /Single	209	56	5,575 p=0,781
	U braku /In marriage	686	254			U braku /In marriage	774	166	
	Izvanbr. zaj. /Illegitimate	28	8			Izvanbr. zaj. /Illegitimate	28	8	
	Rastavljen(a) /Divorced	47	30			Rastavljen(a) /Divorced	63	14	
	Udovica /Widow	26	8			Udovica /Widow	32	2	

* χ^2=16,900 p=0,050
F0 – učestalost nedoživljavanja negativnog ponašanja (frequency of not experiencing negative behaviour)
F1 – učestalost doživljavanja negativnog ponašanja (frequency of experiencing negative behaviour)

mogu rezultirati i implikacijama na kognitivnom, psihosocijalnom, kao i psihosomatskom planu te ugroziti osobni integritet i samopoštovanje pojedinca. Ponašanja pak koja onemogućavaju održavanje socijalnih kontakata (izolacija, na primjer) ili pak, ona koja ugrožavaju ili bi mogla ugroziti fizičko zdravlje (fizičke prijetnje, na primjer) ne dominiraju u radnom okružju medicinskih sestara. Niska incidencija ponašanja kao što je, na primjer, izolacija, mogla se i očekivati, s obzirom na specifičnosti ove profesije (stalna briga i njega pacijenta). Niska pojavnost fizičkih prijetnja također se može očekivati, budući da se radi o profesiji u kojoj dominiraju žene. Neki autori[3] također navode da se u takvim profesijama rabe finiji i sofisticiraniji oblici uznemiravanja (podcjenjivanje, komentiranje privatnog života i sl.). Ponašanja koja sadržavaju seksualnu komponentu (dobacivanje seksualnih primjedbi, namjerno dodirivanje po tijelu, ucjenjivanje seksualnim uslugama) rjeđe su doživljavana, pa se može kazati da je takva vrsta negativne komunikacije rjeđa u radnom okružju medicinskih sestara i tehničara. Svakako treba naglasiti da se ovim istraživanjem objektivno nije utvrđivala prisutnost navedenih ponašanja u radnoj okolini, već se radilo o subjektivnoj percepciji navedenih oblika ponašanja.

Provedeno istraživanje imalo je za cilj ispitati postoje li razlike u čestini doživljavanja onih oblika ponašanja čija pojavnost iznosi od 22 do 39%, s obzirom na različit sociodemografski status medicinskih sestara i tehničara.

Dobiveni rezultati pokazali su da medicinske sestre, za razliku od tehničara, češće doživljavaju ignoriranje mišljenja i stavova u svojoj radnoj okolini. Rezultati nekih ranijih istraživanja provedenih na drugim uzorcima zaposlenika[3,5,14] također su pokazali veću učestalost doživljavanja ponašanja simptomatičnih za *mobbing* kod žena. Neki autori[3] također skreću pozornost na činjenicu da se *mobbing* češće događa u socijalnim službama i zdravstvenom sektoru, gdje su žene u većini. Moguće je da je ovaj aspekt ponašanja jednako prisutan u radnom okružju sudionika obaju spolova te da ga i žene i muškarci podjednako doživljavaju, ali za razliku od žena, muškarci u skladu s tradicionalnim poimanjem svoje uloge muškarca ga ne navode i ne ističu kao vlastito negativno iskustvo. Poznato je također da su ženama, za razliku od muškaraca, važni i oni aspekti posla koji se vežu i za soci-

Tablica 4. Hi-kvadrat testovi i učestalost doživljavanja negativnih ponašanja s obzirom na radni staž
Table 4. Chi-square tests and the frequency of experiencing negative behaviour in respect of work duration

Ponašanja/Behaviour	Rad.staž /W. duration	F_0	F_1	χ^2-test	Ponašanja/Behaviour	Rad.staž /W.duration	F_0	F_1	χ^2-test
Podcjenjivanje/Disparage	Pripravnik /Beginning em.	12	10	3,934 p=0,972	Privilegiranje pojedinih članova tima/Making members of team privileged	Pripravnik /Beginning em.	14	7	34,055* **p<0,001**
	1–5 god.	66	41			1–5 god.	74	32	
	6–10 god.	104	93			6–10 god.	113	83	
	11–20 god.	221	167			11–20 god.	286	103	
	21–30 god.	283	192			21–30 god.	366	109	
	>31 god.	100	65			>31 god.	134	31	
Vikanje/Yelling	Pripravnik /Beginning em.	13	6	26,822* **p=0,004**	Komentiranje privatnog života/Commenting one's personal life	Pripravnik /Beginning em.	16	3	33,426* **p<0,001**
	1–5 god.	63	44			1–5 god.	75	32	
	6–10 god.	88	109			6–10 god.	134	62	
	11–20 god.	219	170			11–20 god.	295	94	
	21–30 god.	303	173			21–30 god.	401	75	
	>31 god.	110	55			>31 god.	142	23	
Vrijeđanje/Insulting	Pripravnik /Beginning em.	17	2	27,573* **p=0,004**	Neosiguravaje zamjene za odsutne djelatnike /Not securing replacement for absent workers	Pripravnik /Beginning em.	17	2	15,322 p=0,168
	1–5 god.	76	30			1–5 god.	81	25	
	6–10 god.	110	86			6–10 god.	142	54	
	11–20 god.	160	130			11–20 god.	296	94	
	21–30 god.	344	132			21–30 god.	387	89	
	>31 god.	127	38			>31 god.	142	23	
Ignoriranje mišljenja i stavova/Ignoring one's opinion and attitudes	Pripravnik /Beginning em.	15	4	2,526 p=0,996	Negativan odnos prema njihovu radu/Negative attitude towards their work	Pripravnik /Beginning em.	16	3	3,511 p=0,982
	1–5 god.	81	26			1–5 god.	88	19	
	6–10 god.	139	57			6–10 god.	153	43	
	11–20 god.	279	111			11–20 god.	321	69	
	21–30 god.	339	136			21–30 god.	387	88	
	>31 god.	125	40			>31 god.	141	24	

* χ^2=19,700 p=0,050
F0 – učestalost nedoživljavanja negativnog ponašanja (frequency of not experiencing negative behaviour)
F1 – učestalost doživljavanja negativnog ponašanja (frequency of experiencing negative behaviour)

jalnu okolinu, dok je za muškarce prioritetan sam radni zadatak.

Rezultati ovog istraživanja pokazali su da dobne skupine od 31 do 40 te od 41 do 50 godina učestalije doživljavaju vikanje, vrijeđanje, privilegiranje pojedinih članova tima i komentiranje privatnog života u svojoj radnoj okolini. Kada je riječ o efektima dobi na ponašanja simptomatična za *mobbing*, dosadašnja istraživanja nisu dala jednoznačne rezultate. Neka ispitivanja[14] pokazala su veću učestalost mobbinga u dobnoj skupini od 35 do 50 godina, dok u nekim drugim istraživanjima[5] nisu nađene razlike u čestini doživljavanja negativnih ponašanja na zaposlenicima u službeničkim, administrativnim poslovima i poslovima u proizvodnji različitog dobnog statusa. Rezultati nekih dosadašnjih istraživanja[2] također upućuju na to da su stariji radnici u većem riziku da će postati žrtvama *mobbinga* od mlađih, dok rezultati provedenog istraživanja upućuju na nižu pojavnost doživljavanja ispitivanih ponašanja kod skupina i mlađih i starijih zaposlenika. Moguće je da mlađe osobe također doživljavaju ovakva ponašanja u svojoj radnoj okolini, ali za razliku od skupine srednje i starije dobi takva ponašanja doživljavaju kao sastavni dio posla, a budući da su na početku radne karijere, njihova je tolerancija očigledno i veća. Na ovaj način bi se također mogao objasniti podatak o nižoj pojavnosti nekih od ispitivanih oblika ponašanja u skupini mlađih. Neki autori[3] također naglašavaju da su skupine mlađih u svojoj radnoj okolini često izložene direktnim napadima te da su često i negativno tretirane u radnoj okolini. Dobiveni rezultati također upućuju na nižu pojavnost nekih negativnih oblika ponašanja u skupini ispitanika starijih od 50 godina. Prema toj skupini zaposlenika kolege se vjerojatno i odnose s respektom, pa su stoga vjerojatno manje nego ostale dobne skupine i izložene potencijalno uznemiravajućim ponašanjima u radnoj okolini. Neka dosadašnja istraživanja[15] također su pokazala da su starije medicinske sestre zadovoljnije osobnim dohotkom, suradnicima i radnim mjestom, pa je moguće da se i efikasnije nose s ovakvim oblicima uznemiravanja u svojoj radnoj okolini.

Budući da se u ovom istraživanju, kao i u drugim istraživanjima iz ovog područja, objektivno nije određivala prisutnost negativnih ponašanja u radnoj okolini, već se radilo o subjektivnim iskazima, ne može se sa sigurnošću tvrditi da su dobne skupine od 31 do 50 godina uistinu i najviše izložene navedenim oblicima uznemiravanja. Kada je riječ o dobi kao mogućem rizičnom faktoru za nastanak *mobbinga*, dosadašnja istraživanja također su dala kontradiktorne rezultate, vjerojatno i stoga što su se dobiveni rezultati temeljili na subjektivnim percepcijama te nisu uključivali objektivno utvrđivanje prisutnosti negativnih oblika ponašanja na radnim mjestima. Osim navedenoga, kada je riječ o komparaciji različitih istraživanja, svakako treba respektirati vrstu posla i radnog mjesta te niz drugih okolinskih i osobnih varijabla.

Mali broj dosadašnjih istraživanja uključivao je ispitivanje efekata bračnog statusa na pojavnost negativnih ponašanja u radnoj okolini. Dobiveni rezultati pokazali su da bračni status utječe na jedan aspekt ponašanja vezan za privatnu sferu (komentiranje privatnog života). Za razliku od

Tablica 5. *Hi-kvadrat testovi i učestalost doživljavanja negativnih ponašanja s obzirom na stručnu spremu*

Table 5. *Chi-square tests and the frequency of experiencing negative behaviour in respect of professional qualification*

Ponašanja /Bahaviour	Sprema/Education	F_0	F_1	χ^2-test
Podcjenjivanje /Disparage	SSS/Secondary school	618	458	1,403
	VŠS/Higher school	154	98	p=0,924
	VSS/University level	14	8	
Vikanje /Yelling	SSS/Secondary school	610	465	8,922
	VŠS/Higher school	170	85	p=0,112
	VSS/University level	14	7	
Vrijeđanje /Insulting	SSS/Secondary school	722	353	9,685
	VŠS/Higher school	196	58	p=0,085
	VSS/University level	15	6	
Ignoriranje mišljenja i stavova/Ignoring of one's opinion and attitudes	SSS/Secondary school	780	294	0,201
	VŠS/Higher school	186	73	p=0,990
	VSS/University level	13	4	
Privilegiranje pojedinih članova tima/Making members of team privileged	SSS/Secondary school	766	306	6,611
	VŠS/Higher school	205	54	p=0,251
	VSS/University level	15	4	
Komentiranje privatnog života /Commenting one's personal life	SSS/Secondary school	825	249	9,377
	VŠS/Higher school	218	37	p=0,095
	VSS/University level	17	4	
Neosiguravanje zamjene za odsutne djelatnike /Not securing replacement for absent workers	SSS/Secondary school	833	241	4,989
	VŠS/Higher school	214	41	p=0,417
	VSS/University level	18	5	
Negativan odnos prema njihovu radu/Negative attitude towards their work	SSS/Secondary school	882	192	0,259
	VŠS/Higher school	206	49	p=0,998
	VSS/University level	17	4	

χ^2=11,100 p=0,050

F0 – učestalost nedoživljavanja negativnog ponašanja (frequency of non experiencing negative behaviour)

F1 – učestalost doživljavanja negativnog ponašanja (frequency of experiencing negative behaviour)

neudanih, rastavljenih i udovica, udane (i oženjeni) ovaj aspekt ponašanja doživljavaju kao negativan u svojoj radnoj okolini. Na osnovi dobivenih rezultata moguće je da su udane češće od ostalih izvrgnute ponašanjima kojima se komentira njihov privatni život. Isto tako je moguće da je navedeni aspekt ponašanja jednako prisutan u radnom okružju medicinskih sestara i tehničara različitoga bračnog statusa, dok su na ovakva ponašanja najosjetljivije udane i oženjeni.

Efekti ove varijable čini se da ovise i o ispitivanoj vrsti, tj. obliku uznemiravanja na radnome mjestu. Tako, na primjer, kada je riječ o seksualnom uznemiravanju i zlostavljanju na radnim mjestima medicinskih sestara, neka dosadašnja istraživanja[12] pokazala su da su rastavljene žene i udovice najviše uznemiravane, dok su udane uznemiravane u najmanjoj mjeri.

Podatak o učestalijem doživljavanju vikanja, vrijeđanja, privilegiranja pojedinih članova tima i komentiranja privatnog života u kategoriji radnog staža od 11 do 20 i 21 do 30 godina, upućuje na to da bi ove skupine ispitanika mogle biti i u riziku od razvoja *mobbinga*. Ovo je u skladu s nekim ranijim istraživanjima[5] prema kojima je među žrtvama *mobbinga* najviše onih s radnim stažem između 10 i 20 godina. O uznemiravajućim ponašanjima najmanje je izvještavala skupina s najdužim radnim stažom. Dosadašnja istraživanja također su pokazala povećanje zadovoljstva poslom u funkciji povećanja radnog staža. Medicinske sestre s dužim radnim stažem svoj posao procjenjuju lakšim te ga i emocionalno pozitivnije evaluiraju,[15] pa je moguće da se s ovakvim ponašanjima efikasnije i nose u svojoj radnoj okolini.

Dobiveni rezultati nisu pokazali značajne razlike u čestini doživljavanja ispitivanih negativnih ponašanja između triju obrazovno različitih skupina. Ovo je u skladu i s nekim ranijim istaživanjima,[5] koja nisu pokazala utjecaj obrazovnog statusa na čestinu doživljavanja ponašanja simptomatičnih za *mobbing*.

U zaključku se može kazati da su ispitivane sociodemografske karakteristike utjecale na doživljavanje samo nekih aspekata negativnih ponašanja u radnom okružju. Na osnovi dobivenih rezultata može se kazati da žene, udane u dobi od 31 do 50 godina, s radnim stažem 11 do 30 godina češće doživljavaju pojedina negativna ponašanja. Utjecaj ovih varijabla bio je evidentan na ponašanja koja se mogu svrstati u domenu neadekvatne ili poremećene komunikacije te privatne sfere života i socijalne komponente općenito, što se moglo i očekivati i na osnovi nekih istraživanja radnih vrijednosti[15] koja pokazuju da ova profesija visoko vrednuje slaganje s ljudima s kojima radi.

Ovo istraživanje nije imalo za cilj ispitati trajanje navedenih oblika ponašanja, što je također jedna od ključnih komponenti u razvoju *mobbinga*. Budući da pojavnost nekih od ispitivanih oblika uznemiravanja na našem uzorku iznosi maksimalno 39%, na osnovi dobivenih rezultata ne može se kazati da je ova profesija u visokom riziku od razvoja *mobbinga* te za niz psihosomatskih i drugih poremećaja koje on može uzrokovati.

Za neke od ispitivanih negativnih ponašanja, na koje varijable sociodemografskog statusa nisu imale značajne utjecaje: podcjenjivanje, neosiguravanje zamjene za odsutne djelatnike te negativan odnos prema mome radu, može se kazati da su općenitije, što znači da su ispitanici unutar svake ove tvrdnje mogli smatrati niz specifičnih događaja koje percipiraju kao ugrožavanje i uznemiravanje.

U budućim istraživanjima ovakve vrste svakako treba respektirati sociodemografske karakteristike medicinskih sestara i tehničara. Njihovi efekti ovise i o vrsti ispitivanog oblika uznemiravanja u radnoj okolini, o čemu treba voditi računa posebno pri interpretaciji dobivenih rezultata. S ciljem razumijevanja etiologije negativnih ponašanja simptomatičnih za *mobbing* također je potrebno još dodatnih sustavnih istraživanja, koja će uključivati i ispitivanje nekih karakteristika osobnosti osoba koje prakticiraju navedena ponašanja, kao i onih koje učestalo, tj. gotovo svakodnevno doživljavaju takva ponašanja. Potrebno je također ispitati koja su radna mjesta medicinskih sestara u najvećem riziku od pojavljivanja ovakvih oblika ponašanja.

LITERATURA

1. *Kostelić-Martić A.* Mobing: psihičko maltretiranje na radnome mjestu. Zagreb: Školska knjiga; 2005.
2. *Zapf D.* Organisational, work group related and personal causes of mobbing/bullying at work. Int J Manpow 1999;20:70–85.

3. *Zapf D, Einarsen S.* Mobbing at work: Escalated conflicts in organisations. U: Fox S, Spector E, ur. Counterproductive work behavior. Investigations of actors and targets. Washington DC: Amer Psychol Assoc; 2005.
4. *Koić E, Filaković P, Mužinić L i sur.* Mobbing. Rad i sigurnost 2003; 7:1–20.
5. *Medanić I.* Ispitivanje nekih aspekata mobbinga u radnim organizacijama (Diplomski rad). Zadar: Sveučilište u Zadru; 2004.
6. *ICN.* Guidelines on coping with violence in the workplace. Geneva: International Council of Nurses; 1999.
7. *Petz B, Šverko B.* Prilog ispitivanju stavova prema noćnom radu. Primijenjena psihologija 1989;10:9–16.
8. *Raknes BI, Einarsen S, Mathiessen SB, Hellesay OH.* Mobbing pa arbeidsplassen-et helseproblem? Norsk Tidsskrift Arb Med 1991;12: 155–60.
9. ICN. Nurses, always there for you: United against violence. Geneva: International Council of Nurses; 2001.
10. *Ferrinho P, Antunes AR, Biscaia A i sur.* Workplace Violence in the Health Sector. Portuguese Case Studies. Geneva: International Council of Nurses; 2003.
11. *Grieco A.* Scope and nature of sexual harassment in nursing. J Sex Res 1987;23:261–6.
12. *Čolić M.* Seksualno uznemiravanje i zlostavljanje medicinskih sestara na radnom mjestu. Mobbing – 1. hrvatski interdisciplinarni simpozij. Opatija: Društvo psihologa Primorsko-goranske županije; 2005.
13. *Štingl A, Marinović L.* Ne znači ne: Komparativna studija spolnog uznemiravanja na europskim institucijama visokog obrazovanja. Zagreb: Savez studenata Hrvatske i TOD; 2000;13.
14. *Bodiroga Vukobrat N.* Mobbing – pravni aspekti. Mobbing – 1. hrvatski interdisciplinarni simpozij. Opatija: Društvo psihologa Primorsko-goranske županije; 2005.
15. *Pleslić D.* Odnos stavova prema radu i radnih vrijednosti sa zadovoljstvom u poslu i zadovoljstvom u životu kod medicinskih sestara (Diplomski rad). Zadar: Filozofski fakultet; 2004.

KLINIČKE I LABORATORIJSKE ODLIKE DIJABETESA TIPA 1 U DJECE U VRIJEME POSTAVLJANJA DIJAGNOZE

CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS AT ONSET OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS IN CHILDREN

HUSREF TAHIROVIĆ, ALMA TOROMANOVIĆ, AZRA FEUKIĆ, DŽENANA OSTRVICA*

Deskriptori: Dijabetes melitus, tip 1 – dijagnoza, patofiziologija, epidemiologija;
Dijabetička ketoacidoza – epidemiologija, patofiziologija; Bosna i hercegovina – epidemiologija

Sažetak. Istraživanje je poduzeto s ciljem da se u vrijeme otkrivanja bolesti u odnosu na dob pacijenta analiziraju kliničke i laboratorijske karakteristike šećerne bolesti tipa 1. Retrospektivnom studijom analizirana je medicinska dokumentacija pacijenata od 0 do 14 godina Klinike za dječije bolesti u Tuzli u kojih je dijagnosticirana šećerna bolest tipa 1 u razdoblju od 1. 1. 1990. do 31. 12. 2005. godine. Dobiveni podaci svrstani su u tri dobne skupine: od 0 do 4,9, od 5 do 9,9 i od 10 do 14 godina (mlađa, srednja i starija grupa). Prije postavljanja dijagnoze bolest je statistički značajno kraće trajala u mlađoj grupi. Poliurija, polidipsija i gubitak tjelesne mase bili su glavni simptomi u svim dobnim skupinama. Medijan vrijednosti glukoze u krvi bio je 26,0 mmol/L i pH-vrijednosti 7,3. Učestalost dijabetičke ketoacidoze od 48,0% i srednje vrijednosti HbA_{1C} od 10,7% na početku bolesti upućuju na to da bolest prije utvrđivanja dijagnoze nije dugo bila prepoznata. Dodatnom edukacijom o karakterističnim simptomima koji upućuju na šećernu bolest tipa 1 onih koji su u kontaktu s djecom mogao bi se prevenirati razvoj za život opasne dijabetičke ketoacidoze, ako se već šećerna bolest tipa 1 ne može spriječiti.

Descriptors: Diabetes mellitus, type 1 – diagnosis, physiopathology, epidemiology;
Diabetic ketoacidosis – epidemiology, physiopathology; Bosnia-Herzegovina – epidemiology

Summary. The aim was to describe the clinical and laboratory characteristics of diabetes mellitus type 1 at its onset. The hospital records at Tuzla pediatric hospital were analysed of 109 children aged 0–14 who presented with diabetes between 1990 and 2005. The data base was divided into three age groups: 0–4.9, 5–9.9 and 10–14 years – referred to hereafter as the younger, middle and older age groups. We found the duration of symptoms prior to diagnosis to be significantly shortest in the younger age group. Polyuria, polydipsia and weight loss were the main presenting symptoms in all age groups. The median blood glucose value was 26.0 mmol/L and the pH value was 7.30. The incidence of diabetic ketoacidosis of 48.0% and the median HbA1c value of 10.7% at diagnosis indicate that disease was not recognised long before diagnosis. Since our desire is to avoid the development of ketoacidosis, it is necessary to educate people who are in permanent contact with children about the symptoms of diabetes type 1. This could to a certain degree prevent the presentation of the life-threatening condition of diabetic ketoacidosis, if the occurrence of diabetes cannot be prevented.

Liječ Vjesn 2007;129:61–65

* **Klinika za dječije bolesti, Univerzitetski klinički centar Tuzla** (prof. dr. sc. Husref Tahirović, dr. med.; mr. sc. Alma Toromanović, dr. med.; Azra Feukić, dr. med.; Dženana Ostrvica, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. H. Tahirović, Klinika za dječije bolesti, Univerzitetski klinički centar Tuzla, 75 000 Tuzla, Bosna i Hrcegovina, e-mail: husref.tahirovic@untz.ba

Primljeno 10. travnja 2006., prihvaćeno 24. listopada 2006.

Šećerna bolest tipa 1 karakterizirana je autoimunom destrukcijom β-stanica pankreasa s posljedičnim nedostatkom inzulina. Mehanizam pokretanja autoimunog procesa uglavnom je nepoznat.[1] Iako su na početku bolesti najčešće prisutni klasični simptomi: poliurija, polidipsija i gubitak tjelesne mase, gledano s aspekta dobi pacijenta, opisane su različite kliničke prezentacije početka bolesti.[2] Prisutnost dijabetičke ketoacidoze (DKA), najteže kliničke prezentacije u vrijeme postavljanja dijagnoze šećerne bolesti tipa 1, varijabilna je i kreće se od 10% do 80% slučajeva.[2]

Istraživanje je imalo za cilj da retrospektivnom studijom u odnosu na dob pacijenta utvrdi trajanje simptoma prije hospitalizacije pacijenta i da analizira kliničke i laboratorijske karakteristike u vrijeme otkrivanja šećerne bolesti tipa 1.

Materijal i metode

Retrospektivnom studijom analizirana je medicinska dokumentacija Klinike za dječije bolesti u Tuzli koja se odnosila na pacijente dobi od 0 do 14 godina u kojih je dijagnosticirana šećerna bolest tipa 1 u razdoblju od 1. 1. 1990. do 31. 12. 2005. godine. U vrijeme otkrivanja bolesti analizirani su sljedeći klinički i laboratorijski parametri: trajanje bolesti prije njezina otkrivanja, učestalost simptoma i kliničkih znakova [poliurija/polidipsija, gubitak tjelesne mase (TM), ustajanje noću da mokri, malaksalost, povraćanje, bol u trbuhu, enureza, infekcije, suhoća sluznica, oslabljen turgor, oslabljen periferni puls, somnolentnost, stupor, koma, acidotično disanje i miris na aceton], laboratorijski nalazi [glukoza u krvi (GUK), HbAlc, pH, HCO_3, natrij (Na), kalij (K), urea, C-reaktivni protein (CRP), glukoza i ketoni u mokraći)], učestalost ketoacidoze i prisutnost šećerne bolesti tipa 1 u porodici oboljeloga. Trajanje bolesti prije njezina otkrivanja definirano je na osnovi anamnestičkog podatka dobivenog od roditelja (uglavnom majke) o vremenu izraženom u danima od pojave nekog od simptoma koji su upućivali na šećernu bolest tipa 1 pa do potvrđivanja dijagnoze na osnovi vrijednosti glukoze u krvi. Stanje DKA definirano je u slučaju postojanja glikemije >11 mmol/L, pH <7,3 i/ili HCO_3 <15 mmol/L, glukozurije i ketonurije.[3]

Dobiveni podaci svrstani su u tri grupe: od 0 do 4,9, od 5 do 9,9 i od 10 do 14 godina,[4] kasnije spominjane kao mlađa, srednja i starija grupa. Shapiro-Wilkovim testom utvrđeno je da vrijednosti nalaza HbAlc, pH i HCO_3 slijede normalnu distribuciju, pa su njihove vrijednosti izražene kao aritmetička sredina ±SD, a da trajanje simptoma izraženo u danima i vrijednosti nalaza GUK, K, Na, ureje i CRP ne slijede normalnu distribuciju pa su njihove numeričke varijabile prikazane kao medijan i raspon vrijednosti.

Za testiranje statističke značajnosti razlika među uzorcima provedeni su parametarski i neparametarski testovi signifikantnosti [ANOVA (s Bonferronijevim testom), Kruskal-Wallisov test (višestruko testiranje) i χ^2]. Statističke hipoteze testirane su na nivou signifikantnosti od α=0,05, tj. razlika među uzorcima smatrana je značajnom ako je P<0,05. Podaci su analizirani s pomoću statističkog programa Arcus QuickStat.[5] Etički komitet Univerzitetskoga kliničkog centra u Tuzli dao je suglasnost za ovo istraživanje.

Tablica 1. *Dob pacijenata u vrijeme postavljanja dijagnoze*
Table 1. *Age of patients at diagnosis*

Dobne grupe (godine) Age category (years)	Broj pacijenata (N) Number of patients (N)		
	Djevojčice Girls	Dječaci Boys	Ukupno Total
0–4,9	5	11	16
5–9,9	19	22	41
10–14	24	28	52
Ukupno/Total	48	61	109

Rezultati

Od 109 pacijenata 61 ili 56,0% bili su dječaci, a 48 ili 44,0% djevojčice. Dob pacijenata u vrijeme postavljanja dijagnoze prikazana je na tablici 1. Najveći broj oboljelih za oba spola bio je u srednjoj grupi.

Medijan trajanja simptoma šećerne bolesti tipa 1 prije postavljanja dijagnoze bolesti za sve ispitanike iznosio je 10 dana (raspon 1–90 dana). On je u mlađoj grupi iznosio 7 dana (raspon 3–20 dana), u srednjoj 10 dana (raspon 1–90 dana) i u starijoj 10 dana (raspon 2–90 dana). Kruskal-Walli-

Tablica 2. *Učestalost glavnih simptoma i znakova u vrijeme otkrivanja bolesti u odnosu na dobne grupe*
Table 2. *The frequency of main symptoms and signs at presentation by age category*

Simptomi i znakovi Symptoms and signs	Dobne grupe (godine)/Age category (years)					
	0–4,9; N=16		5–9,9; N=41		10–14; N=52	
	n	%	n	%	n	%
Poliurija-polidipsija/ Polyuria-Polydipsia	13	81,2	38	92,7	45	86,5
Gubitak TM/Weight loss	12	75,0	25	60,9	40	76,9
Ustajanje noću da mokri /Getting up during night to urinate	6	37,5	21	51,2	32	61,5
Malaksalost/ Weakness	5	31,2	18	43,9	19	36,5
Povraćanje/ Vomiting	8	50,0	15	36,6	10	19,2
Bol u trbuhu/ Abdominal pain	3	18,7	9	21,9	13	25,0
Enureza/Enuresis	5	31,2	11	26,8	4	7,7
Infekcije/Infections	4	25,0	5	12,2	10	19,2
Suhe sluznice/Dry mucosa	14	87,5	32	78,0	44	84,6
Oslabljen turgor/Loss of turgor	6	37,5	9	21,9	5	9,6
Oslabljen periferni puls/Weak peripheral pulse	4	25,0	–	–	–	–
Somnolentnost/Lethargy	4	25,0	6	14,6	2	3,8
Stupor/Stupor	–	–	–	–	–	–
Koma/Coma	–	–	1	2,4	–	–
Acidotično disanje/Kussmaul breathing	2	12,5	4	9,7	2	3,8
Miris na aceton/Odor of acetone	2	12,5	2	4,9	11	21,1

Tablica 3. *Laboratorijski nalazi u vrijeme otkrivanja bolesti u odnosu na dob*
Table 3. *Laboratory data at presentation by age category*

Laboratorijski nalazi Laboratory data		Dobne grupe / Age category 0–4,9	 5–9,9	 10–14
GUK/Blood glucose (mmol/L)	N	16	41	52
	Medijan/Median	40,1[A]	24,0	23,8
	(95% CI)	*18,2–51,0*	*13,4–44,8*	*10,1–44,0*
	Raspon/Range	10,0–54,0	13,3–46,2	9,9–57,1
HbAlc (%)	N	12	19	32
	$\bar{x} \pm SD$	9,9±1,87	10,8±2,14	11,3±1,90
	(95% CI)	*8,7–11,1*	*9,8–11,9*	*10,6–12,0*
	Raspon/Range	7,0–13,2	7,2–15,5	6,6–15,3
pH	N	16	37	46
	$\bar{x} \pm SD$	7,21±0,11[B]	7,29±0,12	7,31±0,09
	(95% CI)	*7,14–7,27*	*7,25–7,33*	*7,28–7,34*
	Raspon/Range	6,92–7,38	6,96–7,49	7,00–7,52
HCO_3 (mmol/L)	N	16	35	43
	$\bar{x} \pm SD$	9,93±4,75[C]	15,36±6,63	17,4±6,15
	(95% CI)	*7,39–12,4*	*13,0–17,6*	*15,5–19,3*
	Raspon/Range	2,8–21,6	3,2–26,2	6,5–30,0
Kalij/Serum K (mmol/L)	N	16	39	46
	Medijan/Median	4,9	4,8	4,6
	(95% CI)	*4,4*	*3,3–7,4*	*3,8–6,9*
	Raspon/Range	4,0–6,7	2,9–8,6	3,8–7,2
Natrij/Serum Na (mmol/L)	N	16	39	46
	Medijan/Median	135,0	138,0 [D]	135,5
	(95% CI)	*126,0–147,0*	*127,0–151,0*	*121,0–145–0*
	Raspon/Range	100,0–148,0	126,0–172,0	121,0–171,0
Urea (mmol/L)	N	15	35	43
	Medijan/Median	4,9	5,2	5,0
	(95% CI)	*3,1–15,1*	*1,6–9,8*	*2,4–16,2*
	Raspon/Range	1,7–18,9	1,5–14,1	2–16,5
CRP (mg/L)	N	12	16	26
	Medijan/Median	1,2	1,2	1,2
	(95% CI)	*0,7–2,8*	*0,3–5,3*	*0,2–6,0*
	Raspon/Range	0,2–7,19	0,2–5,5	0,1–16,6

[A] K-Wχ^2=22,8; d.f.=106; P=0,0118 u odnosu na srednju i / compared to the middle and K-Wχ^2=29,653; d.f.=106; P=0,009) u odnosu stariju grupu / compared to older age groups.

[B] t=–2,501; d.f.=97; P=0,007 u odnosu na srednju i / compared to the middle and t=–3,285; d.f.=97; P=0,0007 u odnosu na stariju grupu / compared to older age groups.

[C] t=–2,930; d.f.=91; P=0,002 u odnosu na srednju i / compared to the middle and t=–4,175; d.f.=91; P=0,0001 u odnosu na stariju grupu / compared to older age groups.

[D] K-Wχ^2=14,779; d.f.=98; P=0,0203 u odnosu na stariju grupu / compared to older age groups.

sovim testom višestrukog testiranja utvrđeno je da je bolest statistički značajno kraće trajala u mlađoj grupi u odnosu na stariju grupu (K-Wχ^2=18,014; d.f.=106; P=0,046), dok između mlađe i srednje i srednje i starije grupe nije bilo statistički značajne razlike (K-Wχ^2=15,867; d.f.=106; P=0,088 odnosno K-Wχ^2=2,147; d.f.=106; P=0,743).

Na tablici 2 prikazana je učestalost glavnih simptoma i znakova u vrijeme otkrivanja šećerne bolesti tipa 1.

Poliurija, polidipsija i gubitak TM bili su glavni simptomi u svim dobnim skupinama. Ustajanje noću zbog potrebe za mokrenjem u grupi ispitanika od 10 do 14 godina bilo je zastupljeno čak kod 32-je (61,5%) od 52-je djece. Zanimljivo je da je povraćanje bilo zastupljeno u 8-ero (50,0%) od 16-ero djece u mlađoj grupi. Od kliničkih znakova bolesti pri prijmu u Kliniku u sve tri grupe najčešće je bila prisutna suhoća sluznica, dok je oslabljen turgor bio rjeđa pojava. Somnolentnost je bila najzastupljenija u mlađoj grupi, a komatozno stanje zabilježeno je u samo jednog od 109-ero djece. To dijete bilo je iz srednje grupe. Acidotično disanje zabilježeno kod 2 djeteta (12,5%) od 16-ero djece bilo je najčešće zastupljeno u mlađoj, a miris na aceton kod 11-ero (21,1%) od 52-je djece u srednjoj grupi. Infekcije zabilježene kod 4-ero (25%) od 16-ero djece bile su najzastupljenije u mlađoj grupi.

U 100/109 povijesti bolesti (91,7%) bila je dostupna analiza parametara DKA u odnosu na postavljeni kriterij.[3] Ukupno DKA bila je zabilježena u 48 (48,0%) od 100 pacijenata. U mlađoj grupi s udjelom od 87,5% (14 od 16 pacijenata) DKA je bila signifikantno zastupljenija u odnosu na srednju [17 od 37 pacijenata (45,9%) (χ^2=7,944; P=0,0048)] i stariju [17 od 47 pacijenata (36,2%) (χ^2=14,472; P=0,001)] grupu.

Nalazi laboratorijskih parametara na početku bolesti dani su na tablici 3.

Nalazi GUK bili su dostupni u svih 109 ispitanika. Medijan nivoa GUK prije započinjanja inzulinske terapije bio je za sve ispitanike 26,0 mmol/L (raspon 12,0–57,0 mmol/L). Djeca iz mlađe grupe imala su statistički značajno više vrijednosti GUK (40,1 mmol/L; raspon 12,0–54,0 mmol/L) od

djece iz srednje (24,0 mmol/L; raspon 13,3–46,2 mmol/L) (K-Wχ^2=22,8; d.f.=106; P=0,0118), odnosno starije dobne grupe (23,8 mmol/L; raspon 12,0–57,1 mmol/L) (K-Wχ^2= 29,653; d.f.=106; P=0,009), dok se medijan vrijednosti GUK srednje (24,0 mmol/L; raspon 13,3–46,2 mmol/L) i starije (23,8 mmol/L; raspon 12,0–57,1 mmol/L) dobne grupe nije statistički značajno razlikovao (K-Wχ^2=6,781; d.f.=106; P= 0,2859).

Dostupne nalaze HbA_{1C} imala su 63/109 ili 57,8% ispitanika. Aritmetička sredina ±SD ovog parametra za sve ispitanike bila je 10,9±2,0%. Analizom varijance utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u aritmetičkim sredinama vrijednosti HbA_{1C} između tri promatrane grupe (F= 2,20; d.f.=60; P=0,1196).

Nalazi pH dostupni za procjenu metaboličke acidoze bili su u 100 od 109 ispitanika. Aritmetička sredina ±SD vrijednosti pH za sve ispitanike iznosila je 7,29±0,01. Analizom varijance utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u aritmetičkim sredinama vrijednosti pH između tri promatrane grupe (F=5,41; d.f.=97; P=0,0059). t-testom s Bonferronijevom korekcijom za višestruko testiranje utvrđeno je da se statistički značajno u aritmetičkim sredinama razlikuju pH-vrijednosti mlađe i srednje (t=–2,501; d.f.=97; P=0,007) i mlađe i starije grupe (t=–3,285; d.f.=97; P=0,0007), dok razlika između srednje i starije grupe nije statistički značajna (t=–0,920; d.f.=97; P=0,1797).

Dostupne nalaze HCO_3 imala su 94/109 ili 86,2% ispitanika. Aritmetička sredina ±SD za sve ispitanike iznosila je 15,3±6,6 mmol/L. Analizom varijance utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u aritmetičkim sredinama vrijednosti HCO_3 između tri promatrane grupe (F=8,71; d.f.=91; P=0,003). t-testom sa Bonferronijevom korekcijom za višestruko testiranje pokazano je da postoji statistički značajna razlika u aritmetičkim sredinama vrijednosti HCO_3 između mlađe i srednje (t=–2,930; d.f.=91; P=0,002) i mlađe i starije grupe (t=–4,175; d.f.=91; P=0.0001), dok između srednje i starije grupe razlika nije statistički značajna (t= –1,486; d.f.=91; P=0,0703).

Dostupne nalaze K imao je 101/109 ili 92,7% ispitanika. Medijan nalaza K za sve ispitanike iznosio je 4,7 mmol/L (raspon 2,9–8,6 mmol/L). Kruskal-Wallisovom višestrukom usporedbom nije bilo statistički značajne razlike između mlađe i srednje grupe (K-Wχ^2=4,88; d.f.=98; P=0,571), mlađe i starije grupe (K-Wχ^2=15,41; d.f.=98; P=0,0693) i srednje i starije grupe (K-Wχ^2=10,536; d.f.=98; P=0,0974). Nalaze K ispod donje granice referentnih vrijednosti (4,1 mmol/L) imalo je 16 (15,8%), a iznad gornje granice (5,6 mmol/L) 20 (19,8%) pacijenata.

Dostupne nalaze Na imao je 101/109 ili 92,7% ispitanika. Medijan nalaza Na svih ispitanika iznosio je 136,0 mmol/L (raspon 100,0–172,0 mmol/L). Kruskal-Wallisovom višestrukom usporedbom nije bilo statistički značajne razlike između mlađe i srednje (K-Wχ^2=9,223; d.f.=98; P=0,283) i mlađe i starije grupe (K-Wχ^2=5,555; d.f.=98; P=0,507), dok je razlika između srednje i starije grupe bila statistički značajna (K-Wχ^2=14,779; d.f.=98; P=0,0203). U 48 (47,5%) od 101 pacijenta vrijednosti Na bile su ispod donje granice referentnih vrijednosti (137 mmol/L), a samo u 4 (3,9%) iznad gornje granice (148 mmol/L).

Nalaze ureje imalo je 92-je (84,4%) od 109 pacijenata. Medijan nalaza ureje za sve ispitanike iznosio je 5 mmol/L (raspon 1,5–172,0 mmol/L). Kruskal-Wallisovom višestrukom usporedbom nije bilo statistički značajne razlike između mlađe i srednje (K-Wχ^2=0,835; d.f.=89; P=0,922), mlađe i starije (K-Wχ^2=3,354; d.f.=89; P=0,686) i srednje i starije grupe (K-Wχ^2=4,190; d.f.=98; P=0,496). Dvanaest (13,0%) od 92 pacijenta imalo je vrijednosti veće od gornje granice referentnih vrijednosti (7,5 mmol/L).

Od 109 pregledanih povijesti bolesti nalaz CRP bio je dostupan u 54 ili 49,5% pacijenata. Medijan nalaza CRP za sve ispitanike iznosio je 1,2 mg/L (raspon 0,1–16,6 mg/L). Kruskal-Wallisovom višestrukom usporedbom nije bilo statistički značajne razlike između mlađe i srednje (K-Wχ^2= 1,937; d.f.=51; P=0,752), mlađe i starije (K-Wχ^2=1,663; d.f.=51; P=0,767) i srednje i starije grupe (K-Wχ^2=0,274; d.f.=51; P=0,957). Devetero (16,6%) od 54 pacijenta imalo je vrijednosti ovog parametra veće od gornje granice referentnih vrijednosti (3 mg/L).

Od 109 ispitanika, dostupni podaci o oboljelima od dijabetesa tipa 1 u prvostupanjskih i drugostupanjskih rođaka bili su u 107 pacijenata. Prvostupanjske rođake oboljele od dijabetesa tipa 1 imalo je 7 (6,5%), a drugostupanjske 13 (12,2%) od 107 pacijenata.

Rasprava

Trajanje simptoma šećerne bolesti tipa 1 prije postavljanja dijagnoze može varirati od nekoliko dana do nekoliko mjeseci. U našoj studiji bolest je trajala kraće nego što je to nađeno u istraživanjima drugih autora.[6,7] Međutim, i u drugim studijama,[6] kao i u našoj, bolest je trajala znatno kraće u mlađoj grupi. Za navedene razlike objašnjenja se mogu tražiti od genskih do okolišnih faktora,[6] ali bitan faktor u procjeni je i vrijeme kada su roditelji uočili simptome i znakove bolesti, jer su mogli trajati duže vrijeme i biti neprimijećeni. Izgleda da u ovome važnu ulogu ima zdravstvena prosvijećenost roditelja i drugih osoba iz djetetova bližeg okružja, kao i socijalni status obitelji. Naime, valja očekivati da poznavanje simptoma i znakova početka šećerne bolesti odraslih iz okružja oboljelog djeteta omogućava rano otkrivanje bolesti, što u znatnoj mjeri pridonosi prevenciji razvoja DKA.[8]

Poliurija, polidipsija i gubitak tjelesne mase u naših pacijenata svih dobnih grupa bili su glavni simptomi bolesti. I u drugim istraživanjima[9] bez obzira na dob, ova simptomatologija je vodeća i pruža dosta sigurnosti u prvom koraku prema dijagnosticiranju šećerne bolesti tipa 1. Ustajanje noću radi mokrenja u srednjoj i starijoj dobnoj grupi u našem istraživanju također je važan znak bolesti i uvijek treba da pobudi sumnju na postojanje šećerne bolesti tipa 1.

Od kliničkih znakova bolesti pri prijmu u Kliniku u sve tri dobne grupe najčešće je bila prisutna suhoća sluznica, dok je oslabljen turgor bio nešto češće zastupljen u najmlađoj grupi, u kojoj je četvrtina ispitanika imala i oslabljen puls, što upućuje na to da peroralno unošenje tekućine nije moglo kompenzirati njezine gubitke mokraćom. Ostali znakovi bolesti (somnolentnost, koma, stupor, acidotično disanje i miris na aceton, infekcije) ukupno su bili manje prisutni, ali njihova zastupljenost bila je veća u mlađoj grupi.

Djeca iz mlađe grupe imala su signifikantno više vrijednosti glukoze u krvi od djece iz druge dvije dobne grupe. Vrijednosti HbA_{1C} bile su veće u srednjoj i starijoj u odnosu na mlađu, i starijoj u odnosu na srednju dobnu grupu, međutim te razlike nisu bile statistički značajne. U istraživanjima Rosenbauera i sur.[10] nalazi glukoze u krvi bili su slični našima, dok su vrijednosti HbA_{1C} bile signifikantno niže u mlađoj i srednjoj dobnoj grupi u odnosu na stariju. U našem istraživanju jedan od razloga što razlika između ispitivanih grupa u vrijednosti HbA_{1C} nije bila statistički značajna može biti zbog trostruko manjeg broja ispitanika u odnosu na spo-

menuto istraživanje. Naime, mlađa djeca vjerojatno su manje tolerantna na nedostatak inzulina i metaboličke poremećaje zbog slabije razvijenog mehanizma metaboličke kompenzacije, što vodi bržem i češćem razvoju teže hiperglikemije i ketoacidoze, a time i bržem prepoznavanju bolesti, tako da se u takvim situacijama mogu očekivati niže vrijednosti HbA_{1C}.[10]

DKA u vrijeme postavljanja dijagnoze bolesti u našem istraživanju bila je zastupljena u 48% pacijenata. Ovako visoku učestalost nalazimo i u drugim europskim zemljama u kojima se ona kretala od 26,0% do 67,0%.[9] U mlađoj grupi DKA s udjelom od 87,5% u našem istraživanju bila je signifikantno zastupljenija u odnosu na druge dvije dobne grupe. Veća zastupljenost DKA u mlađoj dobnoj grupi utvrđena je i u istraživanjima drugih autora.[12,13] O rizicima nastanka DKA može se spekulirati, od kasnog prepoznavanja bolesti[8] i potpuno oprečnih stavova da DKA nije posljedica dugog trajanja bolesti prije njezina otkrivanja,[14] pa do pretpostavki da različiti etiološki mehanizmi uvjetuju njezine različite forme.[7]

U našem istraživanju prvostupanjske rođake oboljele od dijabetesa tipa 1 imalo je 7 ili 6,5% ispitanika, a drugostupanjske 13 ili 12,2%. Od prvostupanjskih rođaka ovu bolest u 3 ili 43,0% slučajeva imali su očevi, u dva ili 28,5% majke i u dva slučaja (28,5%) brat, odnosno sestra. Postotak oboljelih od šećerne bolesti tipa 1 kod prvostupanjskih rođaka u drugim istraživanjima[15,16] varijabilan je i kreće se od 8,9% pa čak do 23,0%. Poznato je da očevi u odnosu na majke djece oboljele od šećerne bolesti tipa 1 češće imaju ovu bolest,[17] što je bilo prisutno i u našem istraživanju.

Rezultati našeg istraživanja, s učestalošću DKA od 48,0% i srednjim vrijednostima HbA_{1C} od 10,7% na početku bolesti, upućuju na to da bolest prije utvrđivanja dijagnoze dugo nije bila prepoznata i da je gotovo 50,0% djece bilo izloženo problemima DKA, komplikacije šećerne bolesti tipa 1, koja zbog razvoja cerebralnog edema može biti opasna za život. Budući da je cilj uvijek izbjeći razvoj DKA, posebno na početku bolesti,[18] dodatna edukacija o karakterističnim znakovima i simptomima koji upućuju na šećernu bolest tipa 1 onih koji su u stalnom kontaktu s djecom postaje nužna. To bi u određenoj mjeri moglo prevenirati za život opasan razvoj DKA, ako se već nastanak šećerne bolesti tipa 1 ne može spriječiti.

LITERATURA

1. *Fiallo-Scharer RV, Eisenbarth GS.* Pathophysiology of insulin-dependent diabetes. U: Pescovitz OH, Eugster EA. ur. Pediatric Endocrinology. New York: Lippincott Williams and Wilkins; 2004, str. 411–26.
2. *Samuelsson U, Stenhammar L.* Clinical characteristics at onset of type 1 diabetes in children diagnosed between 1977 and 2001 in the south-east region of Sweden. Diabetes Res Clin Pract 2005;68:49–55.
3. *Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL i sur.* European Society for Paediatric Endocrinology/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. Pediatrics 2004113:133–40.
4. *EURODIAB ACE Study Group.* Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. Lancet 2000;355:873–6.
5. *Buchan IE.* Arcus QuickStat Biomedical version. 1. izd. Cambridge: Adisson Wesley Longman Ltd; 1997.
6. *Samuelsson U, Stenhammar L.* Clinical characteristics at onset of type 1 diabetes in children diagnosed between 1977 and 2001 in the south-east region of Sweden. Diabetes Res Clin Pract 2005;68:49–55.
7. *Neu A, Ehehalt S, Willasch A i sur.* Varying clinical presentations at onset of type 1 diabetes mellitus in children-epidemiological evidence for different subtypes of the disease? Pediatr Diabetes 2001;2:147–53.
8. *Vanelli M, Chiari G, Ghizzoni L i sur.* Effectiveness of a prevention program for diabetic ketoacidosis in children. An 8-year study in schools and private practices. Diabetes Care 1999;22:7–9.
9. *Roche EF, Menon A, Gill D, Hoey H.* Clinical presentation of type 1 diabetes. Pediatr Diabetes 2005;6:75–8.
10. *Rosenbauer J, Icks A, Giani G.* Clinical characteristics and predictors of severe ketoacidosis at onset of type 1 diabetes mellitus in children in a North Rhine-Westphalian region, Germany. J Pediatr Endocrinol Metab 2002;15:1137–45.
11. *Levy-Marchal C, Patterson CC, Green A.* EURODIAB ACE Study Group. Europe and Diabetes. Geographical variation of presentation at diagnosis of type I diabetes in children: the EURODIAB study. European and Diabetes. Diabetologia 2001;44(Suppl 3):B75–80.
12. *Komulainen J, Kulmala P, Savola K i sur.* Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. Clinical, autoimmune, and genetic characteristics of very young children with type 1 diabetes. Diabetes Care 1999;22:1950–5.
13. *Mallare JT, Cordice CC, Ryan BA i sur.* Identifying risk factors for the development of diabetic ketoacidosis in new onset type 1 diabetes mellitus. Clin Pediatr (Phila) 2003;42:591–7.
14. *Neu A, Willasch A, Ehehalt S i sur.* DIARY Group Baden-Wuerttemberg. Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes mellitus in children – frequency and clinical presentation. Pediatr Diabetes 2003;4:77–81.
15. *Metcalfe MA, Baum JD.* Family characteristics and insulin dependent diabetes. Arch Dis Child 1992;67:731–6.
16. *Calnan M, Peckham CS.* Incidence of insulin-dependent diabetes in the first sixteen years of life. Lancet 1977 12;1:589–90.
17. *Warram JH, Krolewski AS, Gottlieb MS, Kahn CR.* Differences in risk of insulin-dependent diabetes in offspring of diabetic mothers and diabetic fathers. N Engl J Med 1984;311:149–52.
18. *Sperling MA.* Diabetic ketoacidosis in children: the problems continue. Pediatric Diabetes 2005;6:67–8.

* * *

Vijesti
News

TEČAJ »HITNA STANJA U INTERNOJ«

održati će se

26. svibnja 2007. (subota)
u Kliničkoj bolnici Dubrava s početkom u 9 sati

Voditelj tečaja: prof. dr. sc. Velimir Božikov
Kontakt osoba: Blanka Kovačić; tel.: 290-3434
E-mail: bozikov@kbd.hr

TRAJNA SPOJNA KRUŽNA TAHIKARDIJA (PJRT) I DILATACIJSKA KARDIOMIOPATIJA

PERMANENT JUNCTIONAL RECIPROCATING TACHYCARDIA (PJRT) AND DILATED CARDIOMYOPATHY

IVAN MALČIĆ, BRUNO BULJEVIĆ, WILHELM KALTENBRUNNER, DRAŽEN JELAŠIĆ, ŽELJKA MUSTAPIĆ*

Deskriptori: Atrioventrikularna kružna tahikardija – komplikacije, kirurgija, patologija; Paroksizmalna tahikardija – komplikacije, kirurgija, patologija; Dilatacijska kardiomiopatija – komplikacije, imunologija; Kateterska ablacija

Sažetak. Prikazujemo 14-godišnju djevojčicu s trajnom spojnom kružnom tahikardijom koja je bila refrakterna na konzervativnu terapiju. Uz to je bila prisutna i dilatacijska kardiomiopatija. Kod djevojčice je uspješno učinjena radiofrekventna ablacija akcesornog puta nakon čega je došlo do histoloških promjena u miokardu u smislu kompenzatorne hipertrofije srčane muskulature (»*cardiac remodelling*«). Nametnulo se pitanje uzroka i posljedice: je li postojeća tahikardija posljedica dilatacijske kardiomiopatije ili je posrijedi aritmogena kardiomiopatija. O toj dilemi raspravlja se u članku. Na osnovi učinjene obrade i potpunog oporavka miokarda nakon ablacije akcesornog puta razvidno je da je posrijedi bila tahikardiomiopatija, tj. kardiomiopatija uzrokovana trajnom spojnom kružnom tahikardijom.

Descriptors: Tachycardia, ectopic junctional – complications, surgery, pathology; Tachycardia, paroxysmal – complications, surgery, pathology; Cardiomyopathy, dilated – complications, immunology; Catheter ablation

Summary. We present 14-year-old girl with permanent junctional reciprocating tachycardia which was refractory to medicamentous therapy, who also had dilated cardiomyopathy. She underwent successful radiofrequent catheter ablation of accessory pathway after wich the histologic changes in the myocardium were observed in the form of compensatory hypertrophy of cardiac muscle (cardiac remodelling). The question of cause and consequence appeared: whether the arrhythmia is a consequence of dilated cardiomyopathy, or it is tachycardia- induced cardiomyopathy. This particular issue is discussed in this article. Based on the diagnostic procedure and complete recovery of myocardium after catheter ablation of accessory pathway, it is obvious that the tachycardia was due to tachicardiomyopathy, i.e. cardiomyopathy caused by permanent reciprocating junctional tachycardia.

Liječ Vjesn 2007;129:66–69

PJRT (permanent junctional reciprocating tachycardia) trajna je spojna kružna tahikardija uzrokovana akcesornim putem koji premošćuje fibroznu granicu atrija i ventrikula te tako omogućava abnormalan prolazak impulsa iz atrija u ventrikul mimo AV čvora. Uglavnom se dijagnosticira u dojenačkoj i dječjoj dobi, iako se katkad dijagnoza postavi tek u odrasloj dobi. Očituje se najčešće zatajenjem srca ili palpitacijama. Osnovne karakteristike su promjena frekvencije 130–200/min, negativni P-valovi u donjim odvodima, PR--interval kraći od RP-intervala, završava u prisutnosti AV--bloka te ponovno počinje spontano s ubrzanjem sinusne frekvencije. Vrlo je otporna na medikamentnu terapiju te je najčešće potrebna ablacija akcesornog puta.[1] Kako se etiološkoj dijagnozi možemo najbolje približiti dobrom obradom bioptata miokarda, služeći se pri tome suvremenim uputama o analizi bioptata,[2,3] poslužili smo se takvim pristupom i postigli vrlo dobar ishod bolesti.

Prikaz bolesnika

U prosincu 2001. godine na odjel pedijatrijske kardiologije primljena je 14-godišnja djevojčica u stanju teške srčane insuficijencije koja se postupno razvila unatrag dva tjedna. Inače je cijeli život bila zdravo dijete, bez ikakvih simptoma, a zadnje 3 godine trenirala je odbojku. Treninzi su 2 mjeseca prije pojave simptoma bili svakodnevni, u trajanju 1–2 sata. Bolest je počela 15 dana prije prijma s osjećajem prekordijalnih opresija i nedostatkom zraka pri promjeni vanjske temperature. Tegobe su bile svakodnevne, u trajanju od 10 do 15 minuta, a prolazile su spontano. Dvadeset drugog prosinca djevojka je nakon igre na snijegu i ulaska u kuću osjetila gušenje i jaku bol u prsnom košu. Hospitalizirana je na pedijatrijskom odjelu regionalne bolnice s kojeg je 24. prosinca premještena na naš odjel s radnom dijagnozom *myocarditis*. Kod prijma je bila tahipnoična (40/min), tahikardna (170/min), oznojena i ostavljala je dojam teško bolesnog djeteta. Tlak je bio 85/50 mmHg uz perioralnu cijanozu. Nad plućima su se obostrano čule krepitacije, jetra se palpirala do pupka, slezena rubom, venski puls je bio pozitivan. Uz ubrzanu srčanu akciju tonovi su bili vrlo tihi. Apeks je bio pomaknut u sedmi međurebreni prostor izvan medio-

* **Klinika za pedijatriju, Medicinski fakultet i KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Ivan Malčić, dr. med.; Željka Mustapić, dr. med.), **Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb** (Bruno Buljević, dr. med.), **Klinički zavod za patologiju, Medicinski fakultet i KBC Zagreb** (Dražen Jelašić, dr. med.); **Wilhelminenspital, Beč, Austrija** (Wilhelm Kaltenbrunner)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. I. Malčić, Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb, e-mail: ivanmalcic@hotmail.com

Primljeno 1. veljače 2006., prihvaćeno 28. rujna 2006.

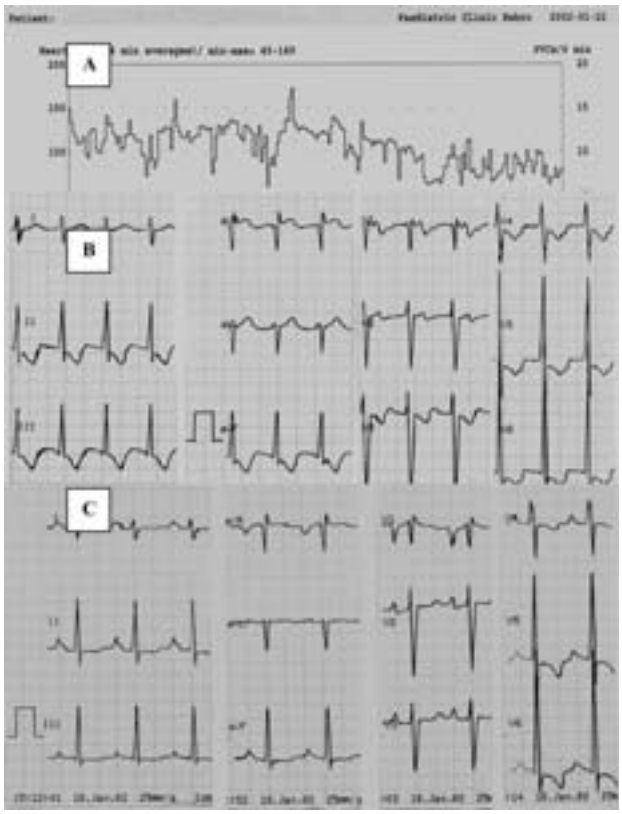
klavikularne linije, a nad njim se čuo sistolički šum s propagacijom u aksilu. Okrajine su bile hladne, oznojene, a puls slabo palpabilan i slabo punjen. Žalila se na prekordijalne boli i nedostatak zraka.

Učinjene su standardne biokemijske pretrage krvi (SE 2 mm/h, CRP 1, E $4,5\times10^{12}$, Hb 142 g/L, Htc 41%, L $6,7\times10^{9}$/L uz urednu diferencijalnu krvnu sliku, AST 23 U/L, ALT 33 U/L, K 40 mmol/L, Na 141 mmol/L, Cl 104 mmol/L, CK 67 U/L, LD 305 U/L, laktat 2,54 mmol/L, kreatinin 82 mmol/L, urea 9,5 mmol/L), koagulogram (Trc 227×10^{9}/L, PTV 0,66, APTV 28,9 s, fibrinogen 2,5 g/L), acidobazni status (pH 7,45, pCO_2 4.6 kPa, pO_2 10,5 kPa, saturacija O_2 96,4%) koji su bili uredni. Proteinogram i elektroforeza proteina bili su također u granicama normale, kao i Zn (1267 μg/L) te karnitin (3,12 μmol/L) u serumu. Samo je nalaz selena (68,2 μg/L) bio nešto ispod donje granice od 70 μg/L. Učinjena je i analiza hormona štitnjače (T_4 139,5 nmol/L, TSH 5,3 mIJ/L) koji nisu pokazivali odstupanja od normale.

Nizak titar antivirusnih serumskih protutijela na najčešće kardiotropne viruse (Echo, Coxsackie, citomegalo te Epstein-Barrov) treći dan hospitalizacije s velikom je vjerojatnosti isključio mogućnost akutnog miokarditisa. Negativni su bili i svi učinjeni imunološki testovi.

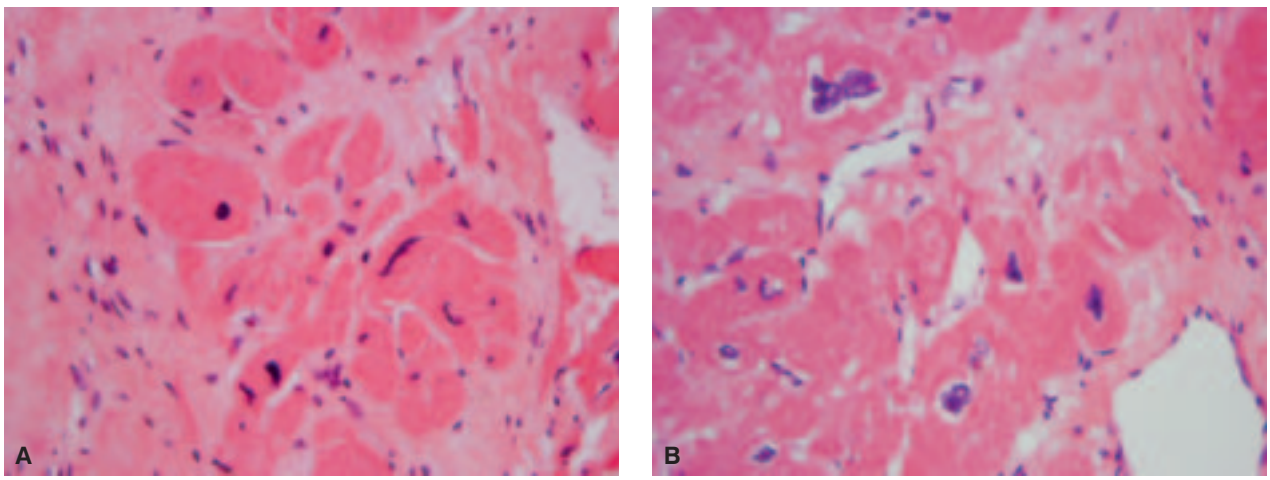
Na rendgenskoj snimci srce je bilo izrazito povećano na račun lijeve klijetke, uz sliku plućnog edema. Priložena je i rendgenska snimka pluća snimljena slučajno prije 2 godine na kojoj je sjena srca normalna. Ehokardiografski nalaz govorio je za tešku dilatacijsku kardiomiopatiju koja se očitovala povećanjem lijeve klijetke (6 cm u dijastoli), stanjenjem septuma i stražnje stijenke lijevog ventrikula (5 mm) te niskom ejekcijskom frakcijom (manje od 30%), uz insuficijenciju mitralne valvule II. stupnja i insuficijenciju trikuspidalne i pulmonalne valvule. Nakon 2 tjedna EF je bila 17% uz malu količinu perikardijalnog izljeva. Radionuklidna ventrikulografija, rađena 14. dan nakom prijma, pokazala je EF lijeve klijetke od samo 8%.

Elektrokardiografski je prepoznata trajna spojna kružna tahikardija s nazivom PJRT (*permanent junctional reciprocating tachycardia*) tahikardija *(sl. 1A i B)*. Nametnulo se pitanje uzroka i posljedice: je li postojeća tahikardija posljedica dilatacijske kardiomiopatije, ili je posrijedi aritmogena



Slika 1. *A. Srčana frekvencija kod trajne spojne kružne tahikardije (PJRT) (telemetrijsko praćenje), B. EKG prije radiofrekventne (RF) ablacije, C. EKG poslije RF ablacije (sinusni ritam, AV-blok I)*

Figure 1. *A. Heart rate of PJRT (telemetric marking), B. ECG before RF ablation, C. ECG after RF ablation (sinus rhythm, AV-block I)*



Slika 2. *A. Histološki nalaz bioptata odmah nakon ablacije (ožujak 2002): miokard je difuzno prožet širokim tračcima vezivnog tkiva koje se zrakasto širi u svim smjerovima tako da je 40–50% preparata zahvaćeno vezivom (Mallory, povećanje 400x). Mikrometrijskom analizom nađen je prosječan promjer miocita od 12 μm. B. 6 mjeseci poslije (rujan 2002): miokard najvećim dijelom uredan, uz mjestimično tračke vezivnog tkiva bez upalnih stanica i kapilara što odgovara starijem ožiljku (Mallory, povećanje 400x). Okolna muskulatura pokazuje kompenzatornu hipertrofiju (promjer 28 μm) s hipertrofijom jezgara. Vezivni ožiljci su stiješnjeni hipertrofičnom okolnom muskulaturom, što na slici daje izgled relativnog smanjenja vezivnog tkiva.*

Figure 2. *A. Myocardial biopsy immediately after RF-ablation (March 2002): diffuse fibrous changes, spreading in all directions affecting 40–50% of myocardium (Mallory, magnification 400x). The average diameter of myocytes of 12 micrometers was determined by micrometric analysis. B. Six months later (September 2002): mostly normal myocardium without inflammatory cells and capillaries, which corresponds to an older scar (Mallory, enlargement 400x). The surrounding musculature shows compensatory hypertrophy (diameter 28 microns) with hypertrophy of the nuclei. Connective tissue scars enclosed by surrounding hypertrophic musculature, which on the picture gives the impresson of relative decrease of connective tissue.*

kardiomiopatija. Nakon akutne terapije dijureticima, perifernim vazodilatatorima, beta-blokatorima i simpatomimeticima te dopaminom (zbog hipotenzije i vrtoglavice), došlo je do inicijalnog poboljšanja općeg stanja djeteta, ali je većim dijelom (85%) perzistirala PJRT, a manjim dijelom (15%) sinusni ritam. Kako konzervativnom terapijom aritmije Propafenonom, Sotalolom, Amiodaronom i Flecainidom nije bilo moguće uspostaviti sinusni ritam, kod djevojčice je 5. veljače učinjena radiofrekventna (RF) ablacija (Wilhelminen Spital, Wien) nakon čega je došlo do uspostave sinusnog ritma uz prisutan AV-blok I. stupnja (PQ 0,24) *(sl. 1C)*.

Već 3 dana nakon uspješno učinjene radiofrekventne (RF) ablacije, ehokardiografski se utvrđuje blago poboljšanje kontraktilnosti lijeve klijetke (EF≈30%). Kod djevojčice je nakon RF ablacije učinjena i biopsija miokarda kako bi se razjasnila etiologija bolesti. Biopsirana je lijeva klijetka za vrijeme kateterizacije srca s pomoću bioptoma tvrtke *Cordis* duljine 104 cm koji je uveden u lijevu klijetku putem dugačke uvodnice promjera 6 F, uobičajenim postupkom koji se rabi na našem Odjelu i opisan je u domaćoj literaturi.[2] Dobiveno je pet uzoraka za histopatologijsku analizu. Svjetlosnom mikroskopijom (prema Dallaskim kriterijima)[3] miokard je bio difuzno prožet vezivom koje se zrakasto širilo u svim smjerovima, tako da je 40–50% miokarda bilo fibrozno promijenjeno. Promjenama je mjestimice bio izložen i endokard *(sl. 2A)*. Imunohistokemijski se nisu našli upalni elementi, a imunofluorescencija je pokazala obilno nakupljanje IgG i oskudno odlaganje C3 i fibrina na površini endokarda te u intersticiju, kao i na površini mišićnih vlakana i u sarkolemama. Bioptički materijal podvrgnut je imunohistokemijskoj pretrazi na Ki67, premda u recentnoj literaturi ne postoji indikacija za provjeru proliferacijskog indeksa u kardiomiopatijama. Rezultat je, očekivano, potpuno negativan, tj. nije nađena ni jedna stanica na Ki67. Učinjena je i mikrometrijska analiza određivanja prosječnog promjera miocita. Mjerenje je obavljeno na 20 mjesta. U prvom bioptičkom materijalu dobiven je prosječni promjer od 12 μm, što odgovara donjoj granici prosječnog promjera urednog miocita. Molekularnogenetičkom analizom (PCR) nije nađena virusna RNK. Na osnovi opisanog nalaza patohistolozi sumnjaju na kroničnu dilatacijsku kardiomiopatiju (najvjerojatnije nakon preboljeloga virusnog miokarditisa) s fibrozom miokarda koja traje dulje vrijeme, a terapijski preporučuju djelovanje u smjeru imunosupresije.

Šest mjeseci nakon RF ablacije i kortikosteroidne terapije (Decortin, 1 mg/kg), učinjena je kontrolna biopsija miokarda. Djevojčica je cijelo vrijeme uzimala Carnitin 3×10 mg i Selenium 2×50 mg. Ponovno je učinjena biopsija lijeve klijetke na isti način kao i kod prve biopsije, a biopsijom je dobiveno također pet uzoraka. Svjetlosna mikroskopija pokazala je homogenizaciju vezivnih ožiljaka uz gubitak kapilara, bez upalnih stanica, a okolna muskulatura pokazuje značajnu kompenzatornu hipertrofiju s hipertrofijom jezgara. Vezivni ožiljci su stiješnjeni hipertrofičnom okolnom muskulaturom, što na slici daje izgled relativnog smanjenja vezivnog tkiva (slika 2B). Vidi se jasna razlika između slike 2A (prva biopsija) i slike 2B (druga biopsija). Obje su slike rađene tako da je srčana muskulatura presječena okomito kako bi usporedba bila jasnija. Ponovno je određen proliferacijski indeks imunohistokemijskom pretragom na Ki67 i rezultat je ponovno potpuno negativan, tj. nije nađena ni jedna stanica tom pretragom.

Mikrometrijska analiza određivanja prosječnog promjera miocita obavljena je ponovno na 20 mjesta i nađen je prosječni promjer od 28 μm uz pojavu hipertrofičnih jezgara, za razliku od prve biopsije kada su nađeni miociti od 12 μm. Endokard je bio potpuno normalan. Imunohistokemijski se nisu našli upalni elementi. Imunofluorescencija je pokazala rijetke depozite IgG u endokardu. IgA, IgM i nešto IgG-a djelomično su se nalazili u sarkolemama, ali je komplement bio potpuno negativan. Poboljšani nalaz analize bioptata u skladu je i s ukupnim poboljšanjem kod pacijentice koje se očituje klinički (NYHA I), kao i na osnovi drugih laboratorijskih nalaza, u odnosu na stanje prije 6 mjeseci. Elektrokardiografski nalazimo stalno sinusni ritam uz AV-blok I, a kontrolna ehokardiografija, npr., pokazuje smanjenje kaviteta lijeve klijetke (od 6 cm na 4,5 cm) i značajno poboljšanje kontraktilnosti srca (EF 58%) te normalizaciju debljine miokarda (oko 9 mm). Kontrolna rendgenska snimka srca i pluća pokazala je poboljšanje već 2 mjeseca nakon RF ablacije, a 6 mjeseci kasnije značajno smanjenje sjene srca na račun lijeve klijetke. Danas ukupna sjena lijevog srca odgovara uglavnom sjeni normalnog srca.

Rasprava

Osnovni problem kod naše pacijentice bila je dilema je li upalni proces uzrokovao aritmiju ili je aritmija razlogom nastanka kardiomiopatije.[4] Kako bismo dublje razjasnili etiologiju bolesti, učinili smo biopsiju miokarda. Histološki nalaz biopsije (Dallaski kriteriji)[3] pokazao je difuzne fibrozne promjene uzrokovane neupalnim imunosnim procesom. Postoje studije koje su dokazale prisutnost cirkulirajućih protutijela na miozin u pacijenata s idiopatskom atrijskom fibrilacijom,[5] kao i prisutnost cirkulirajućih srčanih protutijela kod dilatacijske kardiomiopatije i miokarditisa.[4,6] Također je opisan *post-cardiac injury syndrome* (PCIS)[7] kojem u podlozi leži pojačan humoralni imunosni odgovor na glavne srčane kontraktilne proteine nakon akutnog infarkta miokarda ili operacije na srcu.

Mogućnost autoagresije na elemente miokarda kod aritmija ili miokarditisa također treba uzeti u obzir kod razmatranja uzroka i posljedica,[8] kao i određena stanja kod kojih ne možemo pronaći vezu između uzroka i posljedica. U drugima postoji tendencija teoretiziranju, kao na primjer kod povezanosti kongenitalnoga srčanog bloka i neonatalnoga lupusnog sindroma.[9] Smatramo da je u našem slučaju riječ o mehaničkoj ozljedi srčanog mišića uzrokovanoj trajnom spojnom kružnom tahikardijom koja je dovela do odlaganja imunoglobulina i komplementa (autoagresija) bez upalnih elemenata kao kod miokarditisa. Histološki nalaz biopsije miokarda pokazao je difuzne fibrozne promjene čiji je proces zaustavljen ne samo ablacijom akcesornog puta već i kortikosteroidima. Zbog toga je biopsija miokarda nezaobilazna metoda u dijagnostičkom postupniku otkrivanja uzroka i posljedica dilatacijske kardiomiopatije kod teških aritmija te nas usmjerava na prikladno liječenje.[2,3,8] Publicirano je nekoliko slučajeva kod kojih se opisuje reverzibilnost kardiomiopatije uzrokovane tahikardijom nakon eliminacije aritmije radiofrekventnom ablacijom, ali bez biopsije miokarda kao metode za otkrivanje etiologije bolesti, već s ehokardiografijom i elektrokardiografijom kao metodama.[10] Pretvaranje srčanog mišića *(cardiac remodelling)* jest pojam koji se u pedijatrijskoj kardiologiji rabi odnedavno. Ovaj pojam označava sposobnost miokarda da reagira na hemodinamske promjene. To se najbolje vidi u sposobnosti adekvatne pripreme lijeve klijeke za anatomsku korekciju transpozicije velikih krvnih žila, odnosno arterijski *switch.*[11] Naime, ako dijete nije na vrijeme operirano (unutar prva dva

tjedna života) anatomskom korekcijom, za nju se može pripremiti i tako da se najprije učini zaomčavanje plućne arterije (*banding*), pa se već za tjedan dana (ili više) može učiniti anatomska korekcija jer se miokard lijeve klijetke (iz kojeg kod transpozicije izlazi plućna arterija) remodeliranjem (hipertrofijom muskulature) pripremio za prihvat sistemske cirkulacije. Značajno se remodeliranje srčane muskulature može postići i medikamentno, npr. beta-blokatorima kod prirođenih srčanih grešaka.[12] Utvrđeno je da beta-blokatori pozitivno djeluju na srčanu dekompenzaciju kod grešaka s velikim lijevo-desnim shuntom tako da značajno podižu neurohormonalnu aktivnost, poboljšavaju dijastoličku funkciju i u cijelosti utječu pozitivno na pretvaranje srčane muskulature. Dokazan je i negativan utjecaj palijativnih operacija na konačni ishod bolesti, kao što je npr. negativan utjecaj zaomčavanja pulmonalnog trunkusa na ishod operacije po Fontanu.[13] Nakon nužnog *bandinga* kod nekih prirođenih srčanih grešaka, dolazi do remodeliranja lijeve klijetke na taj način da ona hipertrofira i predstavlja rizik za konačno premoštenje desne klijetke ako je *banding* postavljen dulje od dvije godine. Ovdje je pretvaranje obilježeno hipertrofijom muskulature lijeve (sistemne) klijetke koja je potaknuta volumnim opterećenjem i neurohormonalnom aktivacijom.[14] Neki se autori, pak, koriste istim pojmom kako bi opisali promjene miokarda za vrijeme atrijske fibrilacije.[5,15] Oni su pokazali kako se teška kontraktilna disfunkcija razvija kao posljedica elektrofiziološkog i strukturnog remodeliranja, a zbog poremećaja u oksidativnim ciklusima miofibrilarnih proteina atrijskih miocita za vrijeme fibrilacije atrija. Slično pretvaranje srčanog mišića, uz ekstremno oslabljenu funkciju lijeve klijetke može biti vezano uz trajnu spojnu kružnu tahikardiju koja je dijagnosticirana kod naše pacijentice. Histološki nalaz biopsije miokarda pokazao je poboljšanje već 6 mjeseci nakon radiofrekventne ablacije i terapije kortikosteroidima. Jamačno je riječ o prestanku fibroznog pretvaranja mišića i hipertrofiji preostale muskulature, što svjedoči jasno i porast promjera miocita od 12 na 28 μm. Ovdje jamačno nalazimo najprije negativno remodeliranje (stvaranje vezivnog od mišićnog tkiva), a nakon ablacije i terapije steroidima pozitivno remodeliranje (kompenzatorna hipertrofija preostale srčane muskulature). To se očituje relativnim smanjenjem fibroznog tkiva u odnosu na »novu« mišićnu masu oporavljene srčane muskulature. Pacijenticu pratimo već 4,5 godine nakon RF ablacije i ona se ponaša kao svako zdravo dijete. Ima urednu morfologiju, hemodinamiku i funkciju srca. Odlično podnosi uobičajene tjelesne napore, a ponovno se bavi i sportom. Smatramo je izliječenom.

LITERATURA

1. *Wren C.* Incessant tachycardias. Eur Heart J 1998;19(Suppl E):E32-36, E54–59.
2. *Malčić I, Jelašić D, Šarić D i sur.* Dijagnostička vrijednost biopsije miokarda i suvremena analiza bioptata u dijagramu dijagnostičkog toka primarnih i drugih kardiomiopatija u djece. Liječ Vjesn 2004;126: 227–34.
3. *Aretz Th.* Myocarditis. The Dallas Criteria. Human Pathol 1987;18: 619–24.
4. *Baba A, Yoshikawa T, Mitamura H i sur.* Autoantibodies against sarcolemmal Na-K-ATPase in patients with dilated cardiomyopathy: autoimmune basis for ventricular arrhythmias in patients with congestive heart failure. J Cardiol 2002;39(1):50–1.
5. *Maixent JM, Paganelli F, Scaglione J, Levy S.* Antibodies against myosin in sera of patients with idiopathic paroxysmal atrial fibrillation. J Cardiovascular Electrophysiol 1998;9(6):612–7.
6. *Caforio AL, Mahon NJ, Tona F, McKenna WJ.* Circulating cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy and myocarditis: pathogenetic and clinical significance. Eur J Heart Fail 2002;4(4):411–7.
7. *De Scheerder I, Vandekerckhove J, Robbrecht J i sur.* Post-cardiac injury syndrome and an increased humoral immune response against the major contractile proteins (actin and myosin). Am J Cardiol 1985;56 (10):631–3.
8. *Caforio AL, Mahon NJ, McKenna WJ.* Cardiac autoantibodies to myosin and other heart-specific autoantigens in myocarditis and dilated cardiomyopathy. Autoimmunity 2001;34(3):199–204.
9. *Eftekhari P, Salle L, Lezoulac'h F i sur.* Anti-SSA/Ro52 autoantibodies blocking the cardiac 5-HT_4 serotoninergic receptor could explain neonatal lupus congenital heart block. Eur J Immunol 2000;30: 2782–90.
10. *Sanchez Fernandez-Bernal C, Benito Bartolome F.* Reversibility of myocardiopathy induced by incessant supraventricular tachycardia in children after radio frequency ablation. Rev Esp Cardiol 1997;50(9): 643–9.
11. *Como AE, Hurni M, Payot M i sur.* Adequate left ventricular preparation allows for arterial switch despite late referral. Cardiol Young 2003;13(1):49–52.
12. *Bucchorn R, Hulpke-Wette M, Ruschewski W i sur.* Effects of therapeutic beta blockade on myocardial function and cardiac remodelling in congenital cardiac disease. Cardiol Young 2003;13:36–43.
13. *Malčić I, Sauer U, Stern H i sur.* The influence of pulmonary artery banding on outcome after the Fontan operation. J Thorac Cardiovasc Surg 1992:104, 743–7.
14. *Hunter JJ, Chien KR.* Signaling pathways for cardiac hypertrophy and failure. N Engl J Med 1999;341:1276–83.
15. *Mihm MJ, Yu F, Carnes CA i sur.* Impaired myofibrillar energetics and oxydative injury during human atrial fibrillation. Circulation 2001;104 (2):174–80.

OBOSTRANI KARCINOM BUBREŽNIH STANICA I ISTODOBNI UROTELNI KARCINOM NAKAPNICE I MOKRAĆOVODA: PRIKAZ BOLESNIKA

BILATERAL RENAL CELL CARCINOMA AND CONCOMITANT UROTHELIAL CARCINOMA OF THE RENAL PELVIS AND URETER: CASE REPORT

MONIKA ULAMEC, GORAN ŠTIMAC, OGNJEN KRAUS, BOŽO KRUŠLIN*

Deskriptori: Karcinom bubrežnih stanica – patologija, kirurgija; Urotelni karcinom – patologija, kirurgija; Bubrežni tumori – patologija, kirurgija; Bubrežna zdjelica – patologija, kirurgija; Ureterni tumori – patologija, kirurgija; Tumori, multipli, primarni – patologija, kirurgija

Sažetak. Prikazujemo bolesnika s karcinomom bubrežnih stanica i urotelnim karcinomom nakapnice i mokraćovoda lijevog bubrega. Bolesniku je prije devet godina odstranjen desni bubreg zbog karcinoma bubrežnih stanica. Do sada je u literaturi opisano 25 slučajeva istodobne pojave karcinoma bubrežnih stanica i urotelnog karcinoma nakapnice ili uretera istostranog bubrega. Srednja dob u vrijeme postavljanja dijagnoze je oko 65 godina, najčešći klinički simptom je hematurija, a 24% pacijenata ima metastaze pri prvom pregledu. Otprilike četvrtina pacijenata su pušači. Nema dokaza da se pri zajedničkom pojavljivanju tih dvaju tumora nalazi viši stupanj malignosti, niti specifičan histološki obrazac. Prema podacima iz literature do sada nije opisana istodobna pojava karcinoma bubrežnih stanica i istostranih urotelnih karcinoma nakapnice i mokraćovoda.

Descriptors: Carcinoma, renal cell – pathology, surgery; Carcinoma, transitional cell – pathology, surgery; Kidney neoplasms – pathology, surgery; Kidney pelvis – pathology, surgery; Ureteral neoplasms – pathology, surgery; Neoplasms, multiple primary – pathology, surgery

Summary. We report a patient with ipsilateral synchronous renal cell carcinoma and urothelial carcinoma of the left renal pelvis and ureter. The patient underwent nephrectomy 9 years earlier due to renal cell cancer of the right kidney. Only 25 cases of ipsilateral synchronous renal cell carcinoma and urothelial carcinoma have been reported in the literature. The median age at diagnosis was 65 years, hematuria was the most common presentation and 24% of patients had metastases at first examination. Approximately one fourth of the patients had a history of cigarette smoking. There is no proof about higher histopathological grade of malignancy or specific histological pattern of these tumors when they occur synchronously. In the literature there is no report on the synchronous occurrence of renal cell carcinoma and urothelial carcinoma of both the renal pelvis and ipsilateral ureter.

Liječ Vjesn 2007;129:70–73

Primarne multiple neoplazme nalaze se u otprilike 3–10% svih pacijenata s tumorom mokraćnog sustava.[1] Istodobno pojavljivanje karcinoma bubrežnih stanica i urotelnog karcinoma u istom bubregu veoma je rijetko.[1–4] Taj entitet može prouzročiti dijagnostičke teškoće jer se uz tumor bubrežnog parenhima primarna neoplazma odvodnog sustava bubrega lako može previdjeti.

Neki autori smatraju da pojava multiplih tumora u različitim dijelovima istog bubrega ima lošiju prognozu od svakog tumora pojedinačno.[3,5,17] Prikazujemo pacijenta s istodobnom pojavom karcinoma bubrežnih stanica i urotelnog karcinoma nakapnice lijevog bubrega te istostranog mokraćovoda. Bolesniku je devet godina prije odstranjen desni bubreg zbog karcinoma bubrežnih stanica.

Prikaz bolesnika

Bolesnik je rođen 1932. godine, pušač (do tri kutije cigareta na dan), umirovljenik.

U 6. mjesecu 1996. godine prvi put dolazi na pregled zbog hematurije i tupe boli lumbalno desno te se pregleda i dijagnostički obradi. Ultrazvučno se nalazi solidan proces donjeg pola desnog bubrega veličine oko 6 cm te dvije ciste lijevog bubrega, što je potvrđeno nalazom CT-a. Nakon ultrazvučnog nalaza učinjena je intravenska urografija te se nalazi ekspanzivni proces desnog bubrega uz potisnuće kanalnog sustava. Lijevo je nalaz bio uredan. Učinjena je i angiografija koja pokaže patološku vaskularizaciju u desnom bubregu te se postavi sumnja na tumor tipa karcinoma bubrežnih stanica, najvećeg promjera do 7 cm.

Učinjena je desnostrana radikalna nefrektomija s ureterektomijom (ureter se odstrani u cijelosti) te se patohistološki postavi dijagnoza adenokarcinoma bubrega tipa svijetlih stanica, nuklearnog gradusa 2. Tumor mjeri 5 cm u najvećem promjeru, dijelom je cističan, dijelom nekrotičan s nešto krvarenja, ne probija kapsulu bubrega i ne zahvaća kanalni sustav bubrega ni bubrežnu venu te se ne nalazi u limfnim čvorovima.

Tijekom razdoblja 1999. do 2002. godine pacijent je bio hospitaliziran u tri navrata i obrađivan zbog hematurije. Citološkom analizom urina iz lijevog bubrega nalazi se upala i nešto atipičnih stanica, ali CT-om, intravenskom i retrogradnom urografijom nije nađen tumorski proces lijevog bubrega ni mokraćnog mjehura.

U petom mjesecu 2003. godine bolesnik se ponovno hospitalizira. Retrogradnom urografijom nalazi se defekt pu-

* **Zavod za patologiju »Ljudevit Jurak«, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«** (Monika Ulamec, dr. med.; prof. dr. sc. Božo Krušlin, dr. med.), **Klinika za urologiju, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«** (Goran Štimac, dr. med.; prof. dr. sc. Ognjen Kraus, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. M. Ulamec, Zavod za patologiju »Ljudevit Jurak«, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«, Vinogradska 29, 10 000 Zagreb, e-mail: mulamec@kbsm.hr

Primljeno 11. listopada 2005., prihvaćeno 17. listopada 2006.

njenja gornjeg kaliksa lijevog bubrega, a separatornom citologijom urina iz lijevog bubrega nađu se maligne stanice. Učinjena je parcijalna resekcija gornjeg pola bubrega. Patohistološki radi se o solidnim nakupinama i cističnim područjima adenokarcinoma bubrega tipa svijetlih stanica s opsežnom nekrozom i krvarenjem te se zaključuje da se najvjerojatnije radi o metastazi prije opisanog tumora iako se ne može sa sigurnošću isključiti primarni karcinom bubrežnih stanica lijevog bubrega.

Krajem godine učinjena je kontrolna obrada. Nalazi CT-a i cistoskopije bili su uredni. Citološki se nalazi upala i nešto atipičnih suspektnih stanica. Rendgenogram pluća bio je uredan.

Početkom 2004. godine verificira se recidiv tumora u srednjem odsječku preostalog dijela lijevog bubrega te proces na plućima. S obzirom na dob pacijenta te odstranjen desni bubreg i moguće metastaze na plućima odlučuje se za konzervativnu terapiju. Cistoskopski nalazi se hematurija iz lijevog ušća. Citološki se postavlja dijagnoza urotelnog karcinoma.

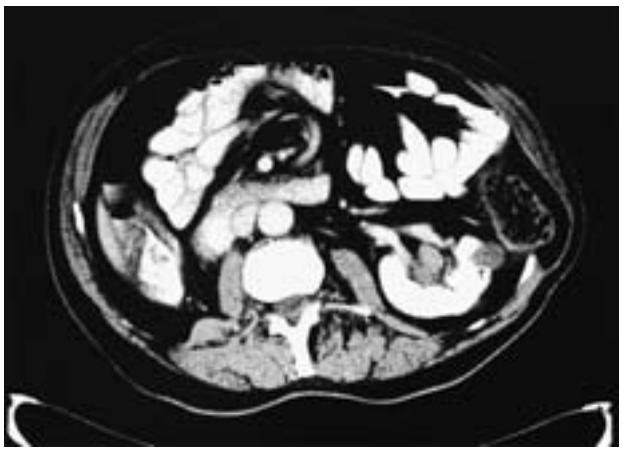
U 6. mjesecu 2005. godine bolesnik se hospitalizira zbog makrohematurije. Cistoskopski nalazi se papilarna promjena sluznice mokraćnog mjehura te ugrušak koji viri iz lijevog ureteralnog ušća. Na CT-u se u oba plućna krila vide promjene veličine do l cm koje bi mogle odgovarati metastatskom procesu, u jetri i slezeni uredan nalaz, a desna bubrežna loža je nakon prijašnje nefrektomije uredna. U području pijelona lijevo nalazi se solidna ekspanzivna lezija veličine oko 3 cm koja se imbibira kontrastom (slika 1). Nema povećanih limfnih čvorova. Mokraćni mjehur pokazuje uredan nalaz, bez povećanih čvorova u zdjelici. Citološki se nalazi urotelni karcinom. Učinjena je transureteralna resekcija promjene sluznice mokraćnog mjehura gdje se patohistološki nalazi papilarna hiperplazija urotela. Učinjena je i lijevostrana nefroureterektomija te klinička obrada bolesnika zbog predstojeće hemodijalize.

Na analizu je primljen resecirani bubreg s krvnim žilama i ureterom i s okolnim masnim tkivom u kojem se nalaze ostaci nadbubrežne žlijezde veličine 3×1,5×1 cm. Bubreg bez masne čahure mjeri 11×4,5×5 cm, a u kanalnom sustavu nalazi se mekši, mrvičasti tumor promjera do 3 cm koji ne infiltira bubrežni parenhim (slika 2.A i C). Supkapsularno se vide dvije ciste glatke stijenke promjera 1,6 cm i 2 cm, neravne unutrašnje površine (slika 2. B).

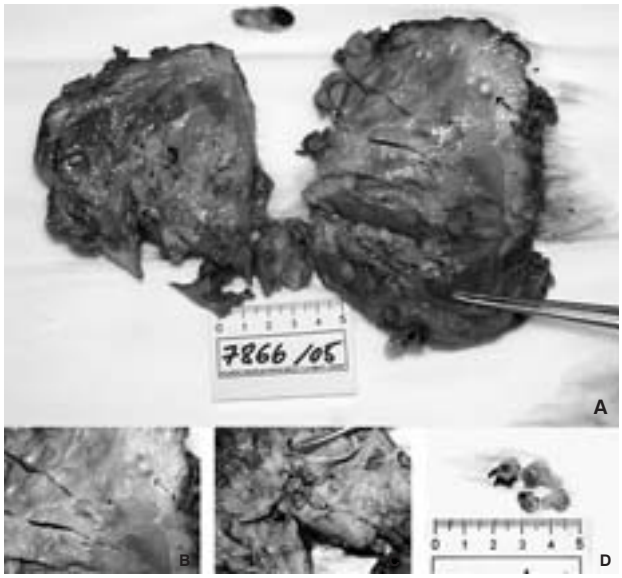
Mikroskopski nalazi se tumor nakapnice građen od atipičnih, slabo diferenciranih epitelnih stanica tipa urotela koje infiltriraju stijenku nakapnice i mišićni sloj, ali ne prodiru u okolni parenhim. Tumorski trombi urotelnog karcinoma nalaze se i u lumenu manjih ogranaka bubrežne vene (slika 3. B), ali se ne vide u resekcijskom rubu krvnih žila. Tumor ne zahvaća nadbubrežnu žlijezdu. Manja cista odgovara jednostavnoj cisti bubrega. Veća je cista mjestimice obložena atipičnim epitelnim stanicama s obilnom, svijetlom citoplazmom i jezgrom u kojoj se vidi jezgrica pod većim povećanjem. U ostalim dijelovima parenhima vidi se umnoženo vezivo s nakupinama mononukleara te atrofični kanalići ispunjeni homogenim, eozinofilnim sadržajem. U primljenim limfnim čvorovima ne nalazi se tumora.

Patohistološki nalaz odgovara invazivnom urotelnom karcinomu visokog stupnja (prema WHO 2004) te karcinomu bubrežnih stanica, tipa svijetlih stanica, cističnog načina rasta, nuklearnog stupnja 2 (slika 3. A i B).

Također je na patohistološku analizu primljen mokraćovod dužine 8,5 cm i promjera do 1 cm. U središnjem proširenom dijelu vidi se u lumenu resičasta tvorba promjera



Slika 1. *Nalaz CT-a: U području pijelona lijevog bubrega nalazi se ekspanzivna tvorba (veća strelica) te supkapsularno dvije ciste (manja strelica)*
Figure 1. *CT finding: In left pyelon there is an expansive mass (bigger arrow) and two subcapsular renal cysts (smaller arrow)*



Slika 2. *Makroskopski prikaz bubrega s dva tumora (A); cistični karcinom bubrežnih stanica (B) i tumor pijelona (C). Tumor uretera (D).*
Figure 2. *Macroscopic appearance of kidney with two tumors (A); cystic renal cell carcinoma (B) and tumor of the renal pelvis (C); ureteral tumor (D).*

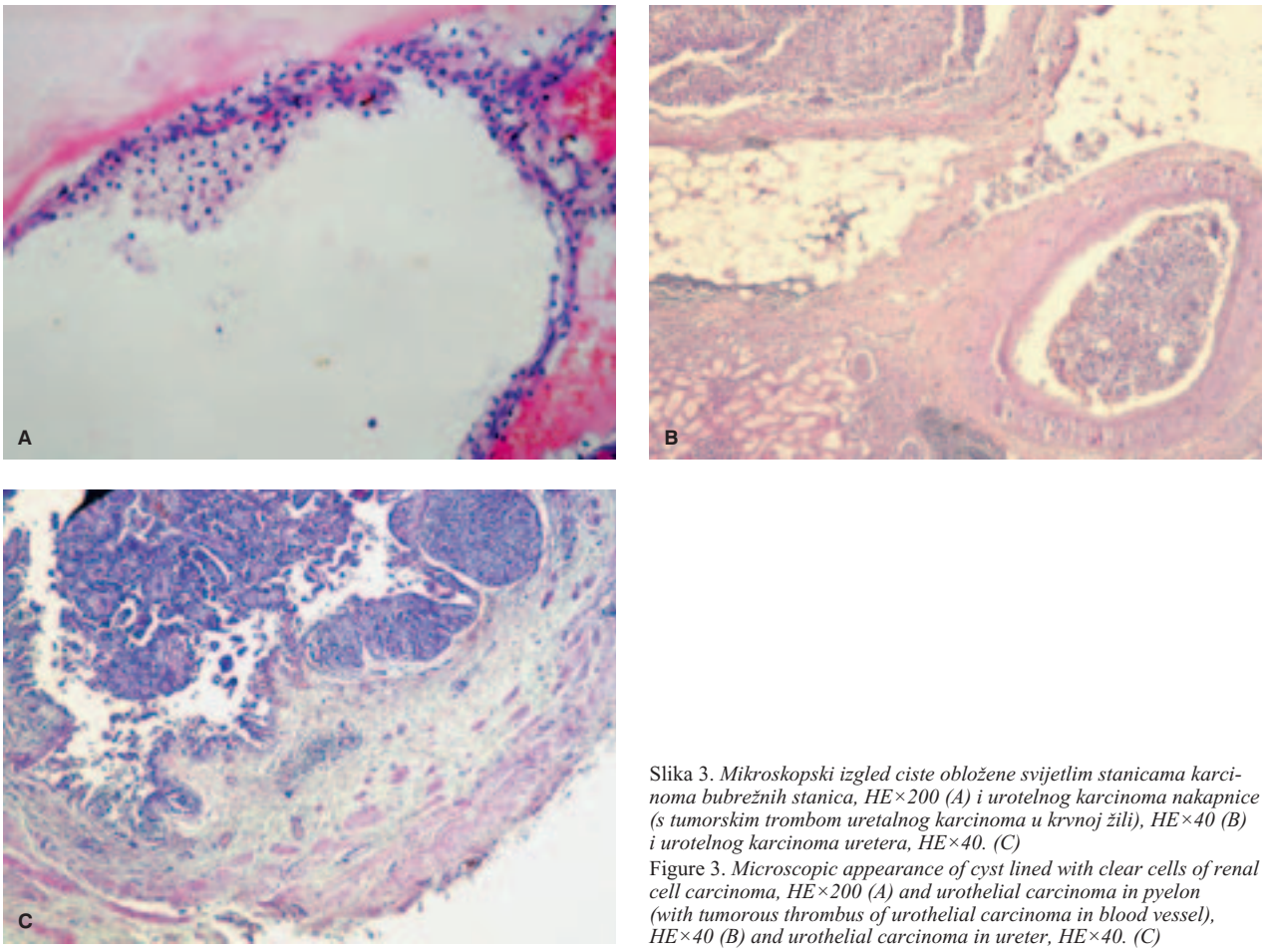
do 2,4 cm (slika 2. D). Mikroskopski se nalazi tumor građen od atipičnih, slabo diferenciranih urotelnih stanica koje oblažu resičaste strukture fibrovaskularne strome. Tumor ne infiltira stijenku uretera i ne dopire do pregledanih resekcijskih rubova.

Prema WHO klasifikaciji 2004. patohistološki nalaz odgovara neinvazivnom papilarnom urotelnom karcinomu visokog stupnja.

Godinu dana nakon operacije pacijent je na hemodijalizi, dobro se osjeća, nema hematurije ni znakova recidiva bolesti i metastaza.

Rasprava

U literaturi su opisane pojave različitih vrsta malignih tumora bubrega u kombinaciji s karcinomom bubrežnih stanica ili s urotelnim karcinomom (sarkom, fibrosarkom, sar-



Slika 3. *Mikroskopski izgled ciste obložene svijetlim stanicama karcinoma bubrežnih stanica, HE×200 (A) i urotelnog karcinoma nakapnice (s tumorskim trombom uretalnog karcinoma u krvnoj žili), HE×40 (B) i urotelnog karcinoma uretera, HE×40. (C)*
Figure 3. *Microscopic appearance of cyst lined with clear cells of renal cell carcinoma, HE×200 (A) and urothelial carcinoma in pyelon (with tumorous thrombus of urothelial carcinoma in blood vessel), HE×40 (B) and urothelial carcinoma in ureter, HE×40. (C)*

kom vretenastih stanica, planocelularni karcinom, leiomiosarkom).[6–9] S obzirom na nedostatak standardizirane nomenklature u takvim slučajevima rabili su se opisni termini, a kako tada nije bilo imunohistokemijskih metoda bojenja, nije uvijek moguće isključiti da se radilo o izrazito anaplastičnoj varijanti urotelnog karcinoma. Izuzetno se u istom bubregu može naći neovisni karcinom bubrežnih stanica zajedno s urotelnim karcinomom odvodnog sustava. Do sada je u literaturi opisano 25 slučajeva istodobne pojave karcinoma bubrežnih stanica i urotelnog karcinoma istostrane nakapnice ili uretera.[2,3] Još je neobičniji nalaz jednog tumora s kombiniranom slikom karcinoma prijelaznog epitela i karcinoma bubrežnih stanica koji je vjerojatno primjer sudarajućeg tumora (engl. collision tumor).[3] Kod ovdje opisanog pacijenta radilo se o karcinomu bubrežnih stanica i sinkronom urotelnom karcinomu nakapnice i uretera. U literaturi su opisana tri slučaja pojave karcinoma bubrežnih stanica sinkrono s urotelnim karcinomom uretera istostranog bubrega,[1] a nije opisan ni jedan slučaj pojave karcinoma bubrežnih stanica sinkrono s urotelnim karcinomom i nakapnice i uretera iste strane. Prema našim spoznajama ni u Hrvatskoj do sada nije opisan ni jedan takav slučaj.

Tri najčešća nalaza koja se navode u literaturi prilikom prvog pregleda su hematurija, tupa bol i palpabilna masa.[3] Najčešći klinički simptom bila je hematurija (u više od 90% slučajeva)[3] kao što je to bio slučaj i s našim pacijentom. Karcinom bubrežnih stanica, kao i urotelni karcinom općenito je tumor odraslih (prosječna dob kod postavljanja dijagnoze je 55 do 60 godina). Kod sinkrone pojave ovih tumora srednja dob dijagnoze je oko 65 godina,[2] ali opisani su slučajevi od 51 do 87 godina.[1] Prije opisani pacijent je u vrijeme posljednje operacije imao 73 godine. Postoji predominacija muškaraca (2:1), a tumori su lokalizirani češće na lijevoj strani (3:1).[2,17] I u našem slučaju radilo se o muškarcu i o tumorima lijeve strane. U većini opisanih slučajeva multiplih neoplazmi oba su karcinoma bila dobro do srednje diferencirana, a kod ovog pacijenta su urotelni karcinomi bili slabo diferencirani. Iako se smatralo da sinkrona pojava tih dviju neoplazmi utječe na prognozu i ponašanje tumora, nema dokaza da se pri zajedničkom pojavljivanju urotelnog karcinoma i karcinoma bubrežnih stanica nalazi specifičan histološki obrazac.[1,2]

Podaci o postoperativnom praćenju tih pacijenata u literaturi su manjkavi. Pri prvom pregledu 24% pacijenata imalo je metastaze, a 34% imalo je tumor mjehura.[3] Ovdje opisan pacijent prilikom prvog pregleda nije imao metastaze, ali prilikom sljedećih pregleda u bolnici otkriveni su suspektni procesi na plućima. U većini opisanih slučajeva uzrok smrti bio je u direktnoj vezi s opisanim malignitetima koji nisu bili odstranjeni u cijelosti ili je došlo do relapsa u obliku tumora mjehura ili kontralateralnog odvodnog sustava bubrega.[1]

Slučajevi koji su opisani u literaturi liječeni su radikalnim kirurškim zahvatom; nefrektomijom ili nefrektomijom s ureterektomijom,[1–3] a u jednom slučaju nakon kirurškog zahvata provedena je i radioterapija.[1] Opisan je i jedan slučaj kod kojeg je uz kirurški zahvat provedena i kemoterapija[1] zbog udaljenih metastaza. Kod pacijenata kojima je učinjena samo nefrektomija zbog karcinoma bubrežnih stanica,

bez ureterektomije (dva pacijenta), previdio se tumor uretera[1] koji je otkriven kasnije zbog lokalne progresije. Kod ovdje prikazanog pacijenta 2003. godine učinjena je parcijalna resekcija bubrega radi očuvanja bubrežne funkcije s obzirom na to da je devet godina prije već učinjena desnostrana nefrektomija. Ovdje ostaje otvoreno pitanje bi li za pacijenta bilo prognostički povoljnije da je već tada učinjen opsežniji kirurški zahvat. U literaturi se izvještava o podjednakim rezultatima i preživljenju pacijenata kod kojih je učinjen radikalan zahvat i onih kod kojih je učinjena parcijalna resekcija,[18] ali to se odnosi na pacijente kod kojih se tumor nije širio izvan bubrega, kao što je slučaj s našim bolesnikom.

Ostaje nepoznato je li istodobna zajednička pojava karcinoma bubrežnih stanica i urotelnog karcinoma slučajnost ili je rezultat određenih etioloških faktora. Faktori rizika od pojave urotelnog karcinoma mjehura su pušenje,[1,10,11] uporaba nekih analgetika (kao što je fenacetin)[12,17] i pojedina zanimanja.[13,14] Utjecaj drugih faktora rizika još se istražuje. U posljednje vrijeme pušenje je povezano i s urotelnim karcinomom nakapnice i uretera[15] te se smatra da je pušenje zajednički etiološki čimbenik za te tumore. Faktori rizika povezani s karcinomom bubrežnih stanica su izloženost azbestu, zlouporaba nekih analgetika (Phenacetin) i pušenje.[16] Otprilike četvrtina opisanih pacijenata u literaturi bili su pušači,[1] a i ovdje prikazani pacijent konzumirao je do tri kutije cigareta na dan; pušio je od srednje škole te je prestao unatrag dvije godine, a negirao je prekomjernu uporabu analgetika, kao i izloženost drugim potencijalnim faktorima rizika tijekom života. U pacijenata s istodobnom pojavom urotelnog karcinoma i karcinoma bubrežnih stanica opisanih u literaturi nedostaje podataka o predisponirajućim čimbenicima, međutim jedino je pušenje etiološki faktor koji je vjerojatno povezan s pojavom obaju tipova karcinoma.[1] Oko 24% slučajeva opisanih u literaturi sa sinkronim urotelnim karcinomom i karcinomom bubrežnih stanica ima podatak o pušenju.[3]

Možemo zaključiti: iako je istodobna pojava karcinoma bubrežnih stanica i urotelnog karcinoma odvodnog sustava istostranog bubrega izrazito rijetka te se lako može previdjeti jedan od tumora, treba misliti na takvu mogućnost i što ranije ju prepoznati.

LITERATURA

1. *Wegner HE, Bornhöft G, Dieckmann KP.* Renal cell cancer and concomitant transitional cell cancer of the renal pelvis and ureter in the same kidney – report of 4 cases and review of the literature. Urol Int 1993;51:158–63.
2. *Demir A, Önol FF, Bozkurt S, Türkeri L.* Synchronous ipsilateral conventional renal cell and transitional cell carcinoma. Int Urol Nephrol 2004;36:499–502.
3. *Hart AP, Brown R, Lechago J, Truong LD.* Collision of transitional cell carcinoma and renal cell carcinoma. An immunohistochemical study and review of the literature. Cancer 1994;73:154–9.
4. *Turčić M, Znaor A, Novosel I i sur.* Učestalost drugih primarnih tumora u bolesnika s primarnim karcinomom bubrežnih stanica. Acta Med Croat 2005;59:91–5.
5. *Lee JW, Kim MJ, Song JH, Kim JH, Kim JM.* Ipsilateral synchronous renal cell carcinoma and transitional cell carcinoma. J Korean Med Sci 1994;9:466–70.
6. *Weisel W, Dockerty MB.* Adenocarcinoma and fibrosarcoma in the same kidney: report of two cases. J Urol 1942;47:410–5.
7. *Bracken MM.* Hypernephroma and spindle-cell sarcoma of the kidney. Am J Cancer 1936;28:13–9.
8. *Valderama E, Kalra J, Badlani G, Kahn LB.* Simultaneous renal cell carcinoma and squamous cell carcinoma of kidney. Urology 1987;29: 441–5.
9. *Yokose T, Fukuda H, Ogiwara A, Sakaki K, Saitoh K.* Myxoid leiomyosarcoma of the kidney accompanying ipsilateral ureteral transitional cell carcinoma – A case report with cytological, immunohistochemical and ultrastructural study. Acta Pathol Jpn 1991;41:694–6.
10. *Morrison AS, Burning JE, Yerhoek WG i sur.* An international study of smoking and bladder cancer. J Urol 1984;131:650–4.
11. *Morrison AS.* Epidemiology and environmental factors in urologic cancer. Cancer 1987;60:632–4.
12. *Maclure M, MacMahon B.* Phenacetine and cancer of the lower urinary tract. N Engl J Med 1985:314:1479–83.
13. *Anthony HM, Thomas GM.* Tumors of the urinary bladder: An analysis of the occupation of 1030 patients. J Natl Cancer Inst 1970;45:879–95.
14. *DeCoufle P.* Cancer risk associated with employment in the leather products industry. Arch Environ Health 1979;34:33–7.
15. *McLaughlin JK, Siverman DT, Hsing AW i sur.* Cigarette smoking and cancer of the renal pelvis and ureter. Cancer Res 1992;52:254–7.
16. *McLaughlin JK, Mandel JS, Blot WJ, Schuman LM, Mehl ES, Fraumeni JF.* A population-based case control study of renal cell carcinoma. J Natl Cancer Inst 1984;72:275–84.
17. *Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA.* Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon: IARCPress; 2004, str. 9–44.
18. *Lundstam S, Jonsson O, Lyrdal D, Peeker R, Pettersson S.* Nephron sparing surgery for renal cell carcinoma – long term results. Scand J Urol Nephrol 2003;37:299–304.

* * *

Vijesti
News

KVANTITATIVNA REUMATOLOGIJA

(poslijediplomski tečaj 1. kategorije)

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

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

Mjesto održavanja: Edukacijski centar Rebro od **17. do 19. svibnja 2007. godine**

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

Tajnica tečaja: dr. Iva Žagar

Informacije: 01/2388172, 2421597; e-mail: dnaglic@kbc-zagreb.hr

DEPRESIVNA PSIHOZA INDUCIRANA CIKLOSPORINOM U BOLESNICE S TRANSPLANTIRANOM JETROM (PRIKAZ BOLESNIKA)

CYCLOSPORINE-INDUCED DEPRESSIVE PSYCHOSIS IN A LIVER TRANSPLANT PATIENT: A CASE REPORT

SINIŠA TELAROVIĆ, SRĐANA TELAROVIĆ, MATE MIHANOVIĆ*

Deskriptori: Ciklosporin – neželjeni učinci, terapijska upotreba, primjena i doziranje; Imunosupresivna sredstva – neželjeni učinci, terapijska upotreba, primjena i doziranje; Depresivni poremećaj – kemijski izazvan; Psihoze, inducirane – etiologija, Transplantacija jetre – imunologija; Odbacivanje transplantata – prevencija

Sažetak. Udio iatrogeno izazvanih psihotičnih stanja u populaciji psihijatrijskih bolesnika nije zanemariv. Prikazana je 62-godišnja bolesnica s primarnom dijagnozom ciroze jetre izazvane autoimunim hepatitisom, kod koje se tri mjeseca nakon ortotopne transplantacije jetre (OLT) razvila epizoda depresivne psihoze. Pojava simptoma i znakova depresivne psihoze u izravnoj je svezi s primjenom maksimalne doze imunosupresiva ciklosporina, dane zbog laboratorijskih znakova odbacivanja transplantata (porast transaminaza). S obzirom na premorbidno uredan neurološki i psihijatrijski status, analizirani su i drugi mogući uzročni čimbenici neurotoksičnosti i indukcije psihoze (razina kolesterola, magnezija, konkomitantna terapija itd.). Depresivna psihoza izazvana ciklosporinom rjeđe je opisana u literaturi, nasuprot znatno češćem ciklosporinskom deliriju.

Descriptors: Cyclosporine – adverse effects, therapeutic use, administration and dosage; Immunosuppressive agents – adverse effects, therapeutic use, administration and dosage; Depressive disorders – chemically induced; Psychoses, substance-induced – etiology; Liver transplantation – immunology; Graft rejection – prevention and control

Summary. Psychotic conditions of iatrogenic nature form a non-negligible portion of psychiatric practice. In this paper we present a case of a 62-year-old patient with the primary diagnosis of autoimmune hepatitis-induced cirrhosis who following the orthotopic liver transplantation developed an episode of depressive psychosis. The appearance of symptoms and signs directly correlated with the administration of the maximal dose of cyclosporine. The dose was upwardly titrated because the laboratory results (an increase in transaminase level) had indicated the transplant rejection. Because psychiatric and neurological examinations prior to the episode showed no abnormalities, other plausible causative factors such as the level of cholesterol and magnesium and the concomitant therapy were also analysed. In contrast to the more frequent cyclosporine-induced delirium, cyclosporine-induced depressive psychosis has been rarely reported in the literature.

Liječ Vjesn 2007;129:74–76

Nuspojave lijekova znatno utječu na morbiditet te na neposredni i posredni mortalitet. Tako je na primjer 1,5 milijuna hospitalizacija svake godine u SAD-u izazvano nuspojavama lijekova.[1,2] Iatrogene psihoze najčešće su posljedica davanja lijekova kao što su kortikosteroidi, dopaminomimetici, psihoaktivne tvari itd.[3–5]

Transplantacija organa kao kompleksan medicinski zahvat zahtijeva kontinuiranu politerapiju. U literaturi je opisano mnogo neuropsihijatrijskih komplikacija nakon transplantacije brojnih organa, pa tako i jetre.[6–10] Od svih lijekova koji se primjenjuju nakon transplantacije jetre najčešće se opisuju neurotoksičnost izazvana ciklosporinom i delirij.[11–15] Ciklosporin je ciklički polipeptid sastavljen od 11 aminokiselina,[16] a kao snažan imunosupresiv utječe na odgovor celularnog imuniteta i na stvaranje antitijela ovisnih o T-limfocitima. Osim za sprečavanje odbacivanja transplantata nakon alogene transplantacije, njegova je primjena indicirana i u autoimunim bolestima (endogeni uveitis, nefrotski sindrom, reumatoidni artritis, psorijaza itd.). Doziranje je individualno, a za određivanje optimalnih doza potrebno je praćenje koncentracije ciklosporina u krvi te promatranje kliničkih simptoma i znakova toksičnosti.[17]

Od uvođenja ciklosporina u terapiju 1978. g.[18] bilježe se njegove nuspojave,[19,20] a ovdje je prikazana bolesnica kod koje se nakon transplantacije jetre razvila depresivna psihoza inducirana ciklosporinom.

Prikaz bolesnika

Bolesnica u dobi od 62 godine hitno je hospitalizirana u psihijatrijsku ustanovu zbog depresivne psihotične dekompenzacije praćene jakim suicidalnim pulzijama, strahom za obitelj, sumanutim nihilističkim idejama, psihomotornom agitacijom te odbijanjem hrane i lijekova.

Iz heteroanamnestičkih podataka i medicinske dokumentacije saznaje se da 18 godina boluje od autoimunog hepatitisa, zbog čega joj je tri mjeseca prije prijma na psihijatrijski odjel učinjen OLT. Od početka bolesti bolesnica je dobivala glukokortikoidnu terapiju koja je rezultirala brojnim nuspojavama, među ostalim peptičkim ulkusom i osteoporozom. Premorbidno je bila psihički zdrava i nije ekscesivno konzumirala alkohol, a u obitelji nije bilo neuropsihijatrijskog hereditета.

Nakon OLT-a trajna imunosupresivna terapija započeta je po shemi i uključivala je glukokortikoid u dozi od 10 mg/kg nulti postoperativni dan uz postupno sniženje doze na

* **Psihijatrijska bolnica »Sveti Ivan«, Zagreb** (Siniša Telarović, dr. med.; doc. dr. sc. Mate Mihanović, dr. med.), **Klinika za neurologiju, Medicinski fakultet i KBC Zagreb** (mr. sc. Srđana Telarović, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. S. Telarović, Psihijatrijska bolnica »Sveti Ivan«, Jankomir 11, 10 000 Zagreb

Primljeno 10. ožujka 2006., prihvaćeno 28. rujna 2006.

20 mg prednizolona per os. Kalcineurinski inhibitor ciklosporin koji suprimira rast T-limfocita prema shemi i prema tjelesnoj težini bolesnice (12–15 mg/kg) držan je u početku terapije na visokoj terapijskoj razini koja je određivana laboratorijski. Kod otpusta je koncentracija ciklosporina bila 338 ng/mL (terapijska koncentracija 150– 400 ng/mL), a doza lijeka nakon otpusta 500 mg. Imunosupresiv azatioprin primjenjivan je u dozi od 50 mg.

Mjesec dana nakon OLT-a bilježe se laboratorijski znakovi odbacivanja jetre (porast transaminaza i bilirubina). Stoga se uz ostalu terapiju, a u skladu sa serumskom koncentracijom lijeka, povisuje doza imunosupresiva ciklosporina na 700 mg podijeljena u dvije dnevne doze. Konkomitantna medikacija uključuje metilprednisolon u dozi 3×1 g u bolusu uz postupno sniženje doze tijekom pet dana i nastavak terapije prednizolonom od 20 mg, azatioprin, diuretik uz supstituciju kalija i protektor žučne sluznice.

Usporedo s povišenjem doze ciklosporina, a nakon sniženja doze glukokortikoida, u bolesnice se razvija slika psihotične depresije koja kulminira psihopatološkim simptomima zabilježenim kod prijma u bolnicu. Po navodima iz prijamnog zapisnika bolesnica stalno govori o smrti, kako stanuje na 6. katu često joj dolaze suicidalne misli, osjeća stalni strah za sebe i obitelj te strah od zatvorenog prostora, posebice noću. Otprije dva dana odbija hranu i lijekove, dan prije prijma počela je bacati lijekove, ujutro na dan prijma ljutila se na svoju majku (koja je umrla prije 12 godina) što ne dolazi k njoj. Primjenom lijekova (prva dva dana parenteralno zbog odbijanja suradnje) sulpirida u dozi od 200 mg, diazepama u dozi od 10 mg, treći dan dolazi do slabljenja intenziteta psihopatoloških simptoma te je nastavljena peroralna terapija sulpiridom u dozi od 200 mg i diazepamom u dozi od 5mg.

Laboratorijski nalazi, uključujući i serumsku koncentraciju ciklosporina, normaliziraju se uz postupno sniženje doze ciklosporina do 400 mg na dan, a nakon tri tjedna do 200 mg na dan. Kontinuirano praćena razina kolesterola bila je od OLT-a nadalje unutar referentnih vrijednosti (najniža vrijednost 3,96 mmol/l u neposrednom poslijeoperacijskom periodu). Vrijednosti magnezija u serumu nisu odstupale od fizioloških granica. Neurološki status cijelo je vrijeme bio uredan, a 30. dan hospitalizacije bolesnica je otpuštena u remitiranom stanju.

Rasprava

Prepoznavanje nuspojava lijekova ima veliku važnost za liječenje i njegov povoljan ishod. Anamneza, klinički tijek i laboratorijski nalazi u opisane bolesnice upućuju na razvoj depresivne psihoze izazvane ciklosporinom. U literaturi je opisano više bolesnika s nuspojavom ciklosporinske neurotoksičnosti.[11–13] Precipitirajući čimbenici neurotoksičnosti nakon OLT-a uz primjenu ciklosporina i ostalih imunosupresiva među ostalim su: dugotrajna hepatalna bolest uz razvoj encefalopatije, poremećaj krvno-moždane barijere, abuzus alkohola, koagulopatije, terapija glukokortikoidima, hipertenzija, hipomagnezemija, hipokolesterolemija, povišena razina aluminija, anomalije mikrosomskih enzima itd.[7]

Opisana bolesnica osim dugotrajne jetrene bolesti, ali bez jasnih simptoma i znakova encefalopatije i dugotrajne kortikoidne terapije, nije imala drugih čimbenika rizika neurotoksičnosti što upućuje na dominantan utjecaj ciklosporina na nastanak depresivne psihoze. Posebice navodimo konstantno mjerenu razinu kolesterola, koja se uvijek kretala unutar referentnih granica s najnižom vrijednošću u neposrednom poslijeoperacijskom razdoblju. Naime, više od 60% ciklosporina kao visokolipofilnog lijeka vezano je u krvi za lipoproteine.[16,21,22] Više je vjerojatnih mehanizama povezanosti niske razine kolesterola i ciklosporinske toksičnosti. Prvo ciklosporin može interferirati s transportom kolesterola i drugih lipida u mozak. Drugo, niska razina serumskog kolesterola može dovesti do povišenja koncentracije ciklosporina u lipoproteinskim česticama,[22] zbog čega se povećava preuzimanje ciklosporina u mozak. Treće, ako je ukupna serumska koncentracija kolesterola niska, više ciklosporina nego što je uobičajeno ostaje nevezano i može prijeći krvno-moždanu barijeru.[23–25] Potencirajući je čimbenik neurotoksičnosti i niska razina magnezija u serumu,[26] no vrijednosti Mg u promatrane bolesnice bile su uredne.

Pretpostavljeni mehanizam ciklosporinske neurotoksičnosti uključuje membransku disfunkciju, inhibiciju sinteze DNA i RNA u središnjem živčanom sustavu, toksične ciklosporinske metabolite te izravnu endotelnu staničnu toksičnost.[26]

Iako se često opisuju neurološke komplikacije ciklosporinske terapije posebice manifestirane tremorom, glavoboljom,[27] a katkad i smetnjama vida sve do kortikalne sljepoće,[28] promatrana je bolesnica imala uredan neurološki status.

Potencijalni patofiziološki mehanizam nastanka psihoze inducirane ciklosporinom moglo bi biti njegovo djelovanje na dopaminergičke receptore, odnosno njihova stimulacija nasuprot blokadi koju izazivaju neuroleptici,[29] to više što je senzitivnost tih receptora izmijenjena u bolesnika s oštećenjem jetre. Također se spominje uloga gamaaminomaslačne kiseline (GABA) i njezinih agonista (npr. benzodiazepina) koji mogu potencirati encefalopatiju, dok njihov brzodjelujući antagonist flumazenil ima suprotan učinak i rabi se, među ostalim, i u diferencijalnoj dijagnostici hepatalne kome.[29–32]

Navedene činjenice su valjan i relevantan dokaz da je imunosupresiv ciklosporin bio induktor depresivne psihoze u promatrane bolesnice.

LITERATURA

1. *Fleming PS, Flood TR.* Steroid-induced psychosis complicating orthognatic surgery: a case report. Br Dent J 2005;199:647–8.
2. *Hall RCW, Beresford TP.* Psychiatric manifestation of physical illnes. U: Michels R, Cavenar JO, Brodie HKH, ur. Psychiatry. Philadelphia: J B. Lippencott Co;1989, str. 9.
3. *Patten SB, Neutel CI.* Corticosteroid-induced adverse psychiatric effects: incidence, diagnosis and management. Drug Saf 2000;22(2): 111–22.
4. *Wada K, Yamada N, Sato T i sur.* Corticosteroid-induced psychotic and mood disorders: diagnosis defined by DSM-IV and clinical pictures. Psychosomatics 2001;42 (6):461–6.
5. *Duval F, Mokrani MC, Crocq MA i sur.* Dopaminergic function and the cortisol response to dexamethasone in psychotic depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2000;24 (2):207–25.
6. *Trzepacz PT, Levenson JL, Triangali RA.* Psychopharmacology and neuropsychiatric syndromes in organ transplantation. Gen Hosp Psychiatry 1991;13:233–45.
7. *de Groen P, Craven J.* Organic brain syndromes in transplant patients. U: Craven J, Rodin GR, ur. Psychiatric aspects of organ transplantation. Oxford: Oxford University Press; 1992, str. 67–88.
8. *Tarter RE, Van Thiel DH, Hegedus AM.* Neuropsychiatric status after liver transplantation. J Lab Clin Med 1984;103:776–82.
9. *Beresford TP.* Neuropsychiatric complications of liver and other solid organ transplantation. Liver Transpl 2001;11:S36–45.
10. *Shibolet O, Galun E, Bishara A, Eid A, Birmanns B, Ilan Y.* Major neurological complications following liver transplantation. Transplant Proc 2001;33:2959.
11. *Craven JL.* Cyclosporine-associated organic mental disorders in liver transplantant recipients. Psychosomatics 1991;32:94–102.
12. *Wijdicks EF, Wiesner RH, Krom RA.* Neurotoxicity in liver transplant recipients with cyclosporine immunosuppression. Neurology 1995;45: 1962–4.
13. *Rifai K, Kirschner GI, Bahr MJ i sur.* A new side effect of immunosuppression: High incidence of hearing impairment after liver transplantation. Liver Transpl 2006;2.

14. *Lopez OL, Martinez AJ, Torre-Cisneros J.* Neuropathologic findings in liver transplantation: A comparative study of cyclosporine and FK 506. Transplant Proc 1991;23:3181–3182.
15. *Yamauchi A, Shuto H, Dohgu S i sur.* Cyclosporin A aggravates electroshock-induced convulsions in mice with a transient middle cerebral artery occlusion. Cell Mol Neurobiol 2005;25:923–8.
16. *Beveridge T.* Pharmacokinetics and metabolism of cyclosporin A. Proceedings of an International conference on cyclosporin A. Cambridge, 1981.
17. *Ishizawa T, Sugawara Y, Ikeda M, Hasegawa K, Makuuchi M.* Optimal initial dose of orally administered cyclosporine following intravenous cyclosporine therapy. Transplant Proc 2005;37:4370–2.
18. *Calne RY, Rolles K, White DJG.* Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. Lancet 1979;2:1033–6.
19. *Fukudo M, Yano I, Masuda S i sur.* Cyclosporine exposure and calcineurin phosphatase activity in living –donor liver transplant patients: twice daily vs. once daily dosing. Liver Transpl 2006;12:292–300.
20. *Berden JHM, Hoitsma AJ, Merx JL, Keyser A.* Severe central-nervous-system toxicity associated with cyclosporin. Lancet 1985;1:219–20.
21. *Federico S, Carrano R, Capone D, Gentile A, Palmiero G, Basile V.* Pharmacokinetic interaction between levofloxacin and cyclosporine or tacrolimus in kidney transplant recipients: cyclosporine, tacrolimus and levofloxacin in renal transplantation. Clin Pharmacokinet 2006; 45:169–75.
22. *Gurecki J, Warty V, Sanghvi A.* The transport of cyclosporine in association with plasma lipoproteins in heart and liver transplant patients. Transplant Proc 1985;17:1997–2002.
23. *Piet C, de Groen P, Allen JA, Jorge R, Glenn SF, Ruud AF.* Central nervous system toxicity after liver transplantation – The role of cyclosporine and cholesterol. N Engl J Med 1987;14:861–6.
24. *Zawaideh MA, Ghishan FK, Molmenti EP.* Regulation of cholesterol homeostasis in solid organ transplantation. Transplantation 2006;81: 316–7.
25. *Nemunaitis J, Deeg HJ, Yee GC.* High cyclosporin levels after bone marrow transplantation associated with hypertriglyceridemia. Lancet 1986;2:744–5.
26. *Thompson CB, June CH, Sullivan KM, Thomas ED.* Association between cyclosporin neurotoxicity and hypomagnesaemia. Lancet 1984; 2:1116–20.
27. *Neuhaus P, Mc Master P, Calne R i sur.* Neurological complications in the European multicentre study of FK 506 and cyclosporin in primary liver transplantation. Transplant Int 1994;7(Suppl 1):S27–31.
28. *Uoshima N, Karasuno T, Yagi T i sur.* Late onset cyclosporine-induced cerebral blindness with abnormal SPECT imagings in a patient undergoing unrelated bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplantant 2000;26:105–8.
29. *Kast R.* Blocking of cyclosporine immune suppression by neuroleptics (letter). Transplantation 1989;47:1095–6.
30. *Grimm G, Ferenci P, Katzenschlager R.* Improvement of hepatic encephalopathy treated with flumazenil. Lancet 1988;2:1392–4.
31. *Als-Nielsen B, Kjaergard LL, Gluud C.* Benzodiazepine receptor antagonists for acute and chronic hepatic encephalopathy. Cochrane Database Syst Rev 2001;4:CD002798.
32. *Basile A, Jones E.* Hepatic encephalopathy and the GABA/benzodiazepine receptor chloride ionophore complex: an update. J Gastroenterol Hepatol 1988;3:387–98.

SPONTANA AORTOKAVALNA FISTULA

SPONTANEOUS AORTOCAVAL FISTULA

VIŠNJA NESEK-ADAM, ELVIRA GRIZELJ-STOJČIĆ, TOMISLAV TRAJBAR, PREDRAG PAVIĆ, ANTE IVKOŠIĆ*

Deskriptori: Arterijskovenska fistula – etiologija, kirurgija; Aneurizma trbušne aorte – komplikacije, kirurgija; Ruptura aneurizme – komplikacije, kirurgija; Donja šuplja vena – kirurgija

Sažetak. Spontana aortokavalna fistula rijetka je komplikacija puknuća abdominalne aortalne aneurizme. Postavljanje prijeoperacijske dijagnoze katkad je teško budući da je klinička simptomatologija nespecifična i vrlo raznolika te se dijagnoza najčešće postavlja intraoperacijski. Klasični simptomi kao što su bol u donjem dijelu leđa, palpatorna pulzirajuća masa u trbuhu, prisutnost abdominalnog šuma i strujanja, dispneja te zatajenje srca s visokim minutnim volumenom, prisutni su naime u manje od 50% slučajeva. U ovom članku dajemo prikaz 68-godišnjeg bolesnika s aortokavalnom fistulom koji je primljen u bolnicu zbog boli u trbuhu i hematurije.

Descriptors: Arteriovenous fistula – etiology, surgery; Aortic aneurysm, abdominal – komplikacije, kirurgija; Aneurysm, ruptured – komplikacije, kirurgija; Vena cava inferior – surgery

Summary. Spontaneous aortocaval fistula is a rare complication of abdominal aortic aneurysm rupture. A definitive preoperative diagnosis sometimes is difficult, because of nonspecific and highly variable clinical symptoms. Classic signs such as low back pain, palpable pulsatile abdominal mass, abdominal bruit and thrill, dyspnea and high-output cardiac failure are present in less than 50% of cases. In this article we report the case of a 68-year-old patient with an aortocaval fistula who was admitted in hospital because of abdominal pain and hematuria.

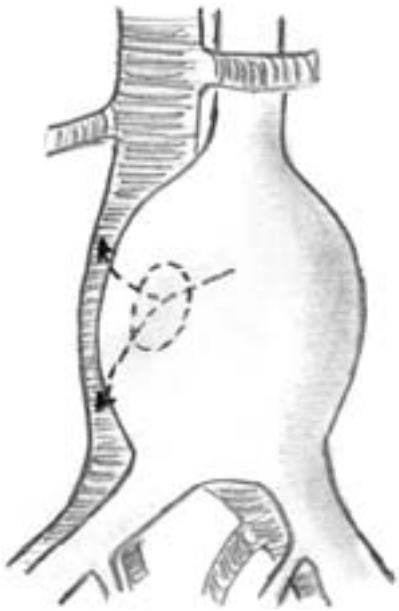
Liječ Vjesn 2007;129:76–79

Aortokavalna fistula (ACF) rijetka je, ali potencijalno smrtonosna komplikacija spontane rupture abdominalne aortalne aneurizme (AAA). Učestalost prema podacima iz literature je varijabilna i kreće se od niskih 0,22%[1] do visokih 10%.[2] Prvi slučaj aortokavalne fistule opisao je James Syme 1831. god.,[3] a prva uspješna operacija izvedena je tek 1954. god.[4] Uzrok stvaranja aortokavalne fistule je spontana rup-

* **Zavod za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, OB »Sveti Duh«, Zagreb** (mr. sc. Višnja Nesek-Adam, dr. med.; Elvira Grizelj-Stojčić, dr. med.), **Klinika za kirurgiju Medicinskog fakulteta, OB »Sveti Duh«, Zagreb** (Tomislav Trajbar, dr. med.; Predrag Pavić, dr. med.; mr. sc. Ante Ivkošić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. V. Nesek-Adam, Žerjavićeva 12, 10 000 Zagreb, e-mail: tihomir.adam@zg.htnet.hr

Primljeno 5. travnja 2006., prihvaćeno 24. studenoga 2006.



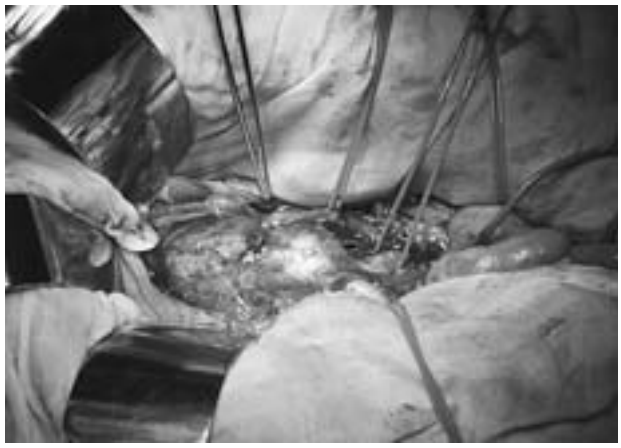
Slika 1. *Shematski prikaz aortokavalne fistule*
Figure 1. *Schematic view of aortocaval fistula*

tura aortalne aneurizme u donju šuplju venu koja najčešće nastaje kao posljedica paraaortalne upalne infiltracije[5] ili nekroze[6] (slika 1). Postavljanje dijagnoze često je vrlo teško zbog nespecifičnih simptoma koji mogu biti vezani uz neke druge sistemske bolesti i najčešće se postavlja intraoperacijski. U ovom članku dajemo prikaz slučaja bolesnika s aortokavalnom fistulom koji je kirurški uspješno zbrinut te kraći pregled literature.

Prikaz slučaja

Bolesnik star 68 godina primljen je u Kiruršku kliniku nakon što je pregledan u hitnoj urološkoj ambulanti gdje je obrađivan zbog boli u trbuhu i makrohematurije. Iz medicinske dokumentacije bilo je vidljivo da je bolesnik prije godinu dana također obrađivan zbog boli u trbuhu te mu je učinjen ultrazvuk abdomena koji je upućivao na postojanje abdominalne aneurizme. Preporučenu daljnju obradu bolesnik nije učinio.

Kod dolaska bolesnik je bio hipotenzivan (RR 90/50), tahikardan (c/p 130/min), oznojen, uz frekvenciju disanja 20/min te perifernu saturaciju kisikom (SaO_2) 95%–96% na sobnom zraku, uredna stanja svijesti. Na postavljeni urinarni kateter dobije se 100 ml krvavog urina. Pri auskultaciji srca i pluća registriran je normalan šum disanja uz tahikardnu srčanu akciju bez patoloških šumova. Snimljen je hitni EKG koji pokazuje sinusnu tahikardiju 135/min uz devijaciju električne osi ulijevo. U laboratorijskim nalazima nađene su povišene vrijednosti ureje (11,2 mmol/L) i kreatinina (215 mmol/L), a kliničkim pregledom abdomena ustanovljena je palpatorno pulzirajuća tvorba u epigastriju bez prisutnosti abdominalnog strujanja i šuma. Iako je crvena krvna slika kod dolaska zadovoljavala (Hb 133, Ht 0,42) ponovljeni nalazi upućivali su na pad u krvnoj slici (Hb 100, Ht 0,30). Zbog kliničke slike hemoragičnog šoka te postavljene sumnje na rupturu AAA bez daljnje obrade u bolesnika je započet reanimacijski postupak te se odmah pristupilo hitnom kirurškom zahvatu. Prijeindukcijski monitoring uključivao je EKG, neinvazivno mjerenje arterijskog tlaka, pulsnu oksimetriju te prekordijalni stetoskop. Bolesnik je preoksigeniran na masku sa 100%-tnim kisikom te je učinjena brza indukcija u anesteziju. Za uvod u anesteziju korišten je etomidat u dozi od 0,2 mg/kg, fentanil 5 μg/kg te mišićni relaksans za brzu intubaciju, sukcinil kolin 1 mg/kg. Nakon indukcije u anesteziju postavljen je centralni venski kateter za mjerenje centralnoga venskog tlaka i nadoknadu izgubljenog volumena te arterijska linija za invazivno praćenje sistemskog tlaka i promjena u acido-baznom statusu. Centralni venski tlak iznosio je 18 mmHg. Radi brze nadoknade izgubljenog volumena također su postavljene ukupno 4 periferne široke intravenske kanile (16 ili 14 G). Nakon uspostave dobre relaksacije postavljena je nazogastrična sonda. Daljnji tijek anestezije održavan je smjesom kisika i zraka u omjeru 50:50 uz kontroliranu mehaničku ventilaciju te uz dodatak fentanila i izoflurana (manje od 1 MAK). Mišićna relaksacija postignuta je pankuronij bromidom u inicijalnoj dozi od 40 μg/kg nadopunjavanoj s 10 μg/kg po potrebi. U bolesnika je učinjena standardna medijalna laparotomija te se intraoperacijski našla infrarenalna aneurizma pomjera oko 8 cm, u dužini od 6 cm, bez znakova krvarenja u retroperitoneum, ali se verificiralo pojačano vensko krvarenje iz svih retroperitonealnih krvnih žila, kao i brojna petehijalna krvarenja iz dna zdjelice (slika 2). Ispreparira se aorta i postavi se aortalna stezaljka proksimalno, a potom se stezaljke postave na obje zajedničke ilijačne arterije. Nakon uzdužnog otvaranja aneurizme i mobilizacije muralnog tromba dobije se opsežno vensko krvarenje iz otvora na lateralnoj stijenci prema donjoj šupljoj veni u dužini od 3 cm, što predstavlja aortokavalnu fistulu. Ispreparira se donja šuplja vena na tom odsječku koji je usko srastao uz aortu (slično kroničnoj upali – čvrste athezije), učini se digitalna kompresija proksimalno i distalno od otvora fistule radi kontrole krvarenja te se zatim kroz lumen aneurizme produžno Prolen šavom 3–0 zatvori otvor fistule. Suturiraju se lumbalne arterije te se zatim učini proksimalno terminoterminalna anastomoza između aorte i Y-proteze promjera 16×8 mm. Proksimalna anastomoza šije se produžno Prolen šavom 3-0. Arterije obih nogu do krajnje periferije eksploriraju se Fogartyjevim kateterom, izvade se sekundarni trombi te se infiltriraju heparinom. Zatim se učine anastomoze desnog i lijevog kraka proteze s desnom i lijevom zajedničkom zdjeličnom arterijom. Anastomoze se šiju koso terminolateralno Prolenom 4-0 (slika 3).



Slika 2. *Infrarenalna aneurizma abdominalne aorte, intraoperacijaki prikaz*
Figure 2. *Infrarenal abdominal aortic aneurysm, intraoperative view*

Uz obilnu intraoperacijsku nadoknadu volumena (3180 ml krvi, 1720 ml plazme, 1000 ml koloidnih otopina te 4500



Slika 3. *Ugrađena Y – proteza, intraoperacijski prikaz*
Figure 3. *Implanted Y – prosthesis, intraoperative view*

ml kristaloidnih otopina) stanje bolesnika se stabilizira te se nakon operacije intubiran premješta u Jedinicu intenzivnog liječenja na mehaničku potporu ventilacije. Uz potporu dopamina (3 μg/kg/min) uspostavi se odgovarajuća diureza. Prvi poslijeoperacijski dan bolesnik se ekstubira. U daljnjem tijeku boravka bolesnik je hemodinamski stabilan bez znakova srčanog i bubrežnog zatajenja te se šesti poslijeoperacijski dan premješta na Kirurški odjel.

Rasprava

Aortokavalna fistula iako nije česta, poznata je komplikacija AAA. U 80% slučajeva nastaje zbog spontane rupture aterosklerotskog plaka u postojećoj aneurizmi direktno u donju šuplju venu, dok u 15% slučajeva uzrok može biti traumatski, a u 5% slučajeva iatrogen nakon operacija na kralježnici.[7,8,9] Vrlo rijetko uzrok nastanka mogu biti mikotične aneurizme, sifilis te bolesti vezivnog tkiva kao što su Ehlers–Danlosov i Marfanov sindrom.[10,11]

Operacijski morbiditet i mortalitet ovisi prije svega o brzini postavljanja dijagnoze. Iako se u literaturi spominje preživljavanje i do dva mjeseca bez kirurškog zahvata,[12] preživljavanje je značajno veće ako se bez odgađanja pristupi zahvatu. Prema literaturnim podacima mortalitet iznosi 10%–35% ako se dijagnoza postavi prije operacije nasuprot mortalitetu i do 70% kod dijagnoze postavljene intraoperacijski.[13–15]

Prijeoperacijsko postavljanje dijagnoze važno je jer pruža mogućnost dobre pripreme i anesteziologa i kirurga.

Aortokavalna fistula zbog razlike u tlakovima uzrokuje naglo odlijevanje krvi iz arterijskog u venski bazen. Kao posljedica toga dolazi do smanjenja perifernog otpora s povećanjem srčane frekvencije, udarnog i minutnog volumena srca te periferne vazokonstrikcije i povećanja cirkulirajućeg volumena. Zbog skretanja krvi kroz fistulu smanjena je arterijska perfuzija u distalnim dijelovima tijela, a povišenje bubrežnoga venskog tlaka uzrokuje sniženje bubrežnoga perfuzijskog tlaka. Dolazi do aktivacije renin-angiotenzinskog sustava s posljedičnom povećanom sekrecijom aldosterona. Aldosteron djeluje na povećanje volumena izvanstanične tekućine te izravno povisuje arterijski tlak i nastoji povećati perfuziju.

Tijekom zatvaranja fistule zbog postojanja povećanog volumena cirkulirajuće krvi može doći do značajne hemodinamske nestabilnosti bolesnika te razvoja akutnoga plućnog edema. Stoga se preporučuje uvođenje i plućnog arterijskog katetera čime se postiže bolje perioperacijsko praćenje hemodinamskih promjena.

Također tijekom zatvaranja fistule može doći do pomicanja dijelova aterosklerotskog plaka direktno u donju šuplju venu s posljedičnim razvojem plućne embolije.[16] Stoga neki autori preporučuju postavljanje ekstrakavalne vaskularne stezaljke kao metode prevencije plućne embolizacije.[10]

Prijeoperacijsko postavljanje dijagnoze često je vrlo teško budući da su klasični simptomi prisutni u svega 20%– 50% slučajeva te se dijagnoza najčešće postavlja intraoperacijski.[3,17] Kada su prisutni, simptomi su posljedica kombinacije hemodinaskih promjena zbog puknuća aneurizme u donju šuplju venu i regionalne venske hipertenzije. Najčešći simptomi su zatajenje srca s visokim minutnim volumenom (dispneja, plućni edem, prošireni pulsni tlak), bol u donjem dijelu leđa, palpirajuća masa u trbuhu te šum nad trbušnom aortom u obliku strujanja.[1,9,18,19] Ako je fistula djelomično ili potpuno okludirana trombom, strujanje može izostati, što je vidljivo i iz našeg prikaza slučaja, gdje je prilikom fizikalnog pregleda trbuha nađena samo pulzirajuća masa bez prisutnosti abdominalnog strujanja.

Kao posljedica regionalne venske hipertenzije prisutna je hematurija, rektalno krvarenje te otok donjih ekstremiteta s cijanozom ili bez nje. U našeg bolesnika hematurija je uočena već kod dolaska u hitnu urološku ambulantu, a prema literaturnim podacima javlja se u više od 20% bolesnika s aortokavalnom fistulom.[13,19] Salo i suradnici[20] objavili su studiju u kojoj je učestalost hematurije iznosila i 100%. Naime, u vremenu od 13 godina operirali su 11 bolesnika zbog spontane aortokavalne fistule i kod svih je bila prisutna hematurija. Prisutnost hematurije u bolesnika s dijagnosticiranom AAA jedan je od pokazatelja koji diferencijalno-dijagnostički upućuju na postojanje aortokavalne fistule. Kao uzrok hematurije najčešće se navodi venska kongestija retroperitonealnog tkiva i mokraćnog mjehura te oštećenje bubrega koje nastaje zbog retrogradnog povišenja venskog tlaka u bubrezima.[20,21]

Važno je također spomenuti simptome kao što su ascites, hepatomegalija, skrotalni edemi, prijapizam, tenezmi te oslabljene periferne pulzacije.[22] Ti simptomi, iako se javljaju rjeđe, važni su jer u kombinaciji s prije spomenutim simptomima mogu pobuditi sumnju da se radi o postojanju aortokavalne fistule.

Ako je bolesnik hemodinamski stabilan a postavljena je sumnja na aortokavalnu fistulu, provođenje prijeoperacijske dijagnostike omogućava bolje perioperacijsko zbrinjavanje bolesnika. Kao prva metoda preporučuje se ultrazvuk trbuha ili kompjutorizirana tomografija budući da se radi o brzim i neinvazivnim metodama kojima ćemo dokazati postojanje aneurizme, no za konačno postavljanje dijagnoze angiografija je zlatni standard. Magnetska rezonancija te obojeni dopler također mogu biti od dijagnostičkog značenja.[18,23,24]

Kada je dijagnoza postavljena, terapija je isključivo kirurška, a uključuje zbrinjavanje fistule unutar aneurizme s minimalnom disekcijom okolnih struktura. Razvojem endoskopske kirurgije danas dolazi u obzir i endovaskularno zbrinjavanje aortokavalne fistule. Literaturni podaci upućuju na uspješno endovaskularno zbrinjavanje fistule s minimalnim komplikacijama i minimalnim gubitkom krvi.[25–27]

Zaključak

Aortokavalna fistula rijetka je komplikacija puknuća AAA te se dijagnoza najčešće postavlja intraoperacijski. U našem prikazu slučaja bolesnik je primljen zbog boli u trbuhu i makrohematurije. Budući da je imao odranije dijagnosticiranu AAA, a klinički je pokazivao znakove razvoja hemoragičnog šoka, kirurškom zahvatu pristupilo se bez daljnje

dijagnostičke obrade te je bolesnik uspješno kirurški zbrinut.

Prisutnost hematurije u bolesnika s dijagnosticiranom AAA jedan je od važnih pokazatelja koji diferencijalnodijagnostički upućuju na postojanje aortokavalne fistule.

LITERATURA

1. *Schmidt R, Bruns C, Walter M i sur.* Aorto-caval fistula – an uncommon complication of infrarenal aortic aneurysms. Thorac Cardiovasc Surg 1994;42:208–11.
2. *Miani S, Giorgetti PL, Arpesani A i sur.* Spontaneous aortocaval fistula from ruptured abdominal aortic aneurysms. Eur J Vasc Surg 1994;8: 36–40.
3. *Syme J.* Case of spontaneous varicose aneurysm. Med Surg J 1831; 36:105.
4. *Cooley DA.* Discussion of Javid H, Dye WS, Grove JW, Julian OC. Resection of ruptured aneurysms of the abdominal aorta. Ann Surg 1955; 142:623.
5. *Alexander JJ, Imbembo AL.* Aorto-vena cava fistula. Surgery 1989; 105:1–12.
6. *Calligaro KD, Savarese RP, De Laurentis DA.* Unusual aspects of aortovenous fistulas associated with abdominal aortic aneurysms. J Vasc Surg 1990;12:586–90.
7. *Länne T, Berqvis D.* Aortocaval fistulas associated with ruptured abdominal aortic aneurysm. Eur J Surg 1992;158:457–65.
8. *Fenster MS, Dent JM, Tribble C, Angle JF, Sarembock IJ, Komada M.* Aortocaval fistula complicating abdominal aortic aneurysm: Case report and literature review. Cathet Cardiovasc Diagn 1996;38:75–9.
9. *Abbadi AC, Deldime P, Van Espen D i sur.* The spontaneous aortocaval fistula: a complication of the abdominal aortic aneurysm. Case report and review of the literature. J Cardiovasc Surg 1998;39:433–6.
10. *Taniyasu N, Tokunaga H.* Multiple aortocaval fistulas associated with a ruptured abdominal aneurysm in a patient with Ehlers-Danlos syndrome. Jpn Circ J 1999;63:564–6.
11. *Farid A, Sullivan TM.* Aortocaval fistula in ruptured inflammatory abdominal aortic aneurysm: A report of two cases and literature review. J Cardiovasc Surg 1996;37:561–5.
12. *Nennhaus HP, Javid H.* The distinct syndrome of spontaneous abdominal aorto-caval fistula. Am J Med 1968;44:464–73.
13. *Brewster DC, Cambria RP, Moncure AC i sur.* Aortocaval and iliac arteriovenous fistulas: recognition and treatment. J Vasc Surg 1991;13: 253–6.
14. *Marston WA, Ahlqiust R, Johnson G, Mayer AA.* Misdiagnosis of ruptured abdominal aortic aneurysms. J Vasc Surg 1992;17:17–22.
15. *Davis PM, Gloviczki P, Cherry KJ i sur.* Aorto-caval and ilioiliac arteriovenous fistulae. Am J Surg 1998;176:115–8.
16. *Potyk DK, Guthrie CR.* Spontaneous aortocaval fistula. Ann Emerg Med 1995;25:424–7.
17. *Dauphine C, Kovar J, Donayre C, de Virgilio C.* Abdominal aortic aneurysm with aortocaval fistula and a separate retroperitoneal rupture. Vascular 2004;12(4):266–70.
18. *Rajmohan B.* Spontaneous aortocaval fistula. J Postgrad Med 2002;48: 203–5.
19. *Chiorean MV, Morford RG, Bivinis MH, Pardi DS.* Iliac arteriovenous fistula with renal insufficiency, ascites, hepatomegaly, and abnormal liver test. Mayo Clin Proc 2001;76;661–3.
20. *Salo JA, Verkkala KA, Ala-Kulju KV, Heikkinen LO, Luosto RV.* Hematuria is an indicator of rupture of an abdominal aortic aneurysm into the vena cava. J Vasc Surg 1990;12:41–4.
21. *Steinke TM, Reber PU, Hakki H, Kneimeyer HW.* Haematuria and an abdominal aortic aneurysm – warning of an aortocaval fistula. Eur J Endovasc Surg 1999;18:530–55.
22. *Leigh Smith S, Smith RC.* Aorto-caval fistula – the »bursting heart syndrome«. J Accid Emerg Med 2000;17:223–5.
23. *Kanbay M, Gűr G, Boyvat F, Tasdelen A, Boyacioğlu S.* Spontaneous aortocaval fistula presenting with acute liver and renal failure: A case report. Turk J Gastroenterol 2004;15:169–72.
24. *Takazawa A, Sakahasi H, Toyama A.* Surgical repair of a concealed aortocaval fistula associated with an abdominal aortic aneurysm: report of two cases. Surg Today 2001;31:842–4.
25. *Vetrhus M, McWilliams R, Tan CK, Brennan J, Gilling-SmithG, Harris PL.* Endovascular repair of abdominal aortic aneurysm with aortocaval fistula. Eur J Vasc Endovasc Surg 2005;30:640–3.
26. *Umscheid T, Stelter WJ.* Endovascular treatment of an aortic aneurysm ruptured into the inferior vena cava. J Endovasc Ther 2000;7:31–5.
27. *Lau LL, O'ReillyMJ, Johnston LC, Lee B.* Endovascular stent-graft repair of primary aortocaval fistula with abdominal aortoiliac aneurysm. J Vasc Surg 2001;33:425–8.

* * *

Vijesti
News



18th Ljudevit Jurak International Symposium on Comparative Pathology

(http://www.kbsm.hr/Jurak/symposium.htm)
(e-mail: juraks@kbsm.hr)

June 1—2, 2007 — Multimedia center
Sestre milosrdnice University Hospital, Zagreb, Croatia

The main symposium topics are Gynecologic and Perinatal Pathology and Advances in Pathomorphology Techniques.

Symposium includes following sections: Pathological Morphology of the Human and Animal Diseases, Iatrogenic, Environmental and Experimental Pathology, Herman Jurak Lecture on Rheumatological Pathology, Clinical Forensic Pathology, Slide Seminars *in Histopathology and Cytopathology.* Advances in pathomorphology techniques organized by Croatian Association of Laboratory Medicine (CALM).

The Symposium is evaluated by the Croatian Medical Chamber, Croatian Veterinary Chamber and Croatian Stomatologic Chamber.

Registration fee before April 1st – 100 EUR (800 KN)
Registration fee after April 1st – 150 EUR (1200 KN)

Information: Davor Tomas, M.D. Ljudevit Jurak University Department of Pathology,
Sestre milosrdnice University Hospital, Vinogradska 29, 10000 Zagreb, Croatia
Phone: 385 1 3787 465; Fax: 385 1 3787 244; e-mail: dtomas@kbsm.hr

Pregledi
Reviews

LIJEČENJE LEUKEMIJE VLASASTIH STANICA KLADRIBINOM

TREATMENT OF HAIRY CELL LEUKEMIA WITH CLADRIBINE

IGOR AURER, ZDRAVKO MITROVIĆ, JASMINKA KOVAČEVIĆ-METELKO, IVO RADMAN, SANDRA BAŠIĆ-KINDA, KORALJKA GJADROV-KUVEŽDIĆ, JASMINKA JAKIĆ-RAZUMOVIĆ, KLARA DUBRAVČIĆ, SUNČICA RIES, MARIN NOLA, SILVA ZUPANČIĆ-ŠALEK, BORIS LABAR*

Deskriptori: Leukemija vlasastih stanica – farmakoterapija; Kladribin – terapijska upotreba, primjena i doziranje, neželjeni učinci; Protutumorska sredstva – terapijska upotreba, primjena i doziranje, neželjeni učinci

Sažetak. Leukemija vlasastih stanica (triholeukemija) kronična je B-limfocitna leukemija karakterizirana kloskom proliferacijom vlasastih stanica. Terapija izbora su purinski analozi, u prvom redu kladribin. Liječili smo trideset bolesnika kontinuiranom infuzijom kladribina 7 dana u dozi od 0,1 mg/kg/dan ili dvosatnom infuzijom 5 uzastopnih dana u dnevnoj dozi od 0,14 mg/kg. Remisiju je postiglo 90% bolesnika. Nakon medijana praćenja od 44 mjeseca preživljavanje je 93%, a prosječno trajanje odgovora dulje od 6 godina. Dva bolesnika nisu reagirala na terapiju, a jedna bolesnica umrla je od infekcije kratko nakon terapije. Nuspojave su najčešće bile posljedica hematološke toksičnosti, neutropenični febrilitet zabilježen je kod 23% bolesnika, dok je 20% bolesnika trebalo transfuzije eritrocita i trombocita. Naši rezultati pokazuju da je kladribin siguran i učinkovit u liječenju leukemije vlasastih stanica. Nije bilo značajnijih razlika u toksičnosti i djelotvornosti između sedmodnevne kontinuirane i petodnevne intermitentne primjene lijeka.

Descriptors: Leukemia, hairy cell – drug therapy; Cladribine – therapeutic use, administration and dosage, adverse effects; Antineoplastic agents – therapeutic use, administration and dosage, adverse effects

Summary. Hairy cell leukemia is a chronic B-cell lymphoproliferative disorder characterized by clonal proliferation of hairy cells. Treatments of choice are purine analogues, particularly cladribine. We treated thirty patients with cladribine either by continuous 7-day infusion at a daily dose of 0.1 mg/kg or by 2-h infusion for 5 consecutive days at a daily dose of 0.14 mg/kg. Remission was achieved in 90% of the patients. After a median follow-up of 44 months overall survival is 93% and time to treatment failure more than 6 years. Two patients did not respond, one patient died of infection shortly after the treatment. Side-effects resulted mainly from hematological toxicity, 23% of the patients had neutropenic fever while 20% required platelets or packed red cell transfusions. Our results show that cladribine is safe and effective in the treatment of hairy cell leukemia. There were no significant differences in toxicity and response between 7-day continuous infusion and 5-day intermittent infusions of the drug.

Liječ Vjesn 2007;129:80–83

Leukemija vlasastih stanica (triholeukemija, »hairy cell« leukemija) indolentna je leukemija B-limfocitne loze. Karakterizirana je klonskom proliferacijom malih stanica s obilnom citoplazmom i nepravilnim citoplazmatskim izdancima poput vlasi (trihociti). Osim biljega B-loze kao što je CD20, tumorske stanice izražavaju CD11c, CD25, FMC7 i CD103, dok su CD5, CD10 i CD23 negativni.[1]

Citokemijski se u njima može dokazati kisela fosfataza koja je rezistentna na inhibiciju tartaratom (tartarat-rezistentna kisela fosfataza – TRAP). Tumorske stanice mogu se naći u krvi, koštanoj srži, jetri i slezeni. Bolesnici su obično srednje ili starije životne dobi, a liječniku se javljaju zbog komplikacija pancitopenije ili splenomegalije.

Triholeukemija ne reagira dobro na kemoterapiju uobičajenu za druge indolentne limfoproliferativne bolesti. Do prije 20 godina terapija izbora bila je splenektomija, zatim interferon alfa, da bi u zadnjih petnaestak godina to postali analozi purina poput pentostatina i kladribina. Kladribin (2-klorodeoksiadenozin, 2-CdA) analog je deoksiadenozina vrlo djelotvoran u liječenju triholeukemije. Jednim ciklusom terapije postiže se povoljan odgovor u gotovo 100% bolesnika, od čega su, ovisno o kriterijima, od 50 do 95% kompletne remisije.[2–11] Ponovno liječenje učinkovito je i u bolesnika koji dožive relaps. Kladribin se najčešće primjenjuje 7 dana u kontinuiranoj intravenskoj infuziji u dozi od 0,09 mg/kg ili 0,1 mg/kg.[2–7] Takav način primjene zahtijeva hospitalizaciju bolesnika. Ambulantno se kladribin može davati u dozi od 0,14 mg/kg dnevno u dvosatnoj infuziji 5 dana uzastopno,[8,9] jednom na tjedan tijekom 6 tjedana[10] ili supkutano.[11]

Kladribin se u našoj ustanovi rutinski primjenjuje zadnjih 10 godina u terapiji bolesnika s leukemijom vlasastih stanica. U ovom radu prikazujemo rezultate takvog liječenja.

* **Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta i Kliničkog bolničkog centra Zagreb** (prof. dr. sc. Igor Aurer, dr. med.; Zdravko Mitrović, dr. med.; mr. sc. Jasminka Kovačević-Metelko, dr. med.; prim. Ivo Radman, dr. med.; Sandra Bašić-Kinda, dr. med.; dr. sc. Silva Zupančić-Šalek, dr. med.; prof. dr. sc. Boris Labar, dr. med.), **Zavod za citologiju, Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, KBC Zagreb** (mr. sc. Koraljka Gjadrov-Kuveždić, dr. med.; Sunčica Ries, dr. med.), **Zavod za imunologiju, Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, KBC Zagreb** (Klara Dubravčić, dipl. ing. med. biokem.), **Klinički zavod za patologiju Medicinskog fakulteta i Kliničkoga bolničkog centra Zagreb** (prof. dr. sc. Jasminka Jakić-Razumović, dr. med.; doc. dr. sc. Marin Nola, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. I. Aurer, Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

Primljeno 14. ožujka 2006., prihvaćeno 8. prosinca 2006.

Tablica 1. *Značajke bolesnika s leukemijom vlasastih stanica liječenih kladribinom*
Table 1. *Characteristics of patients with hairy cell leukemia treated with cladribine*

	Ukupno / Total	Kratka infuzija / Short infusion	Trajna infuzija /Continuous infusion
Broj bolesnika / No. of patients	30	12	18
Dob (godine) / Age (years) medijan (raspon) / median (range)	52 (36–76)	57 (36–76)	51 (38–68)
Spol M/Ž / Sex M/F	20/10	8/4	12/6
Prethodna terapija / Previous therapy			
interferon alfa/alpha	6	2	4
interferon alfa/alpha + pentostatin	2	0	2
interferon alfa/alpha + splenektomija / splenectomy	2	1	1
pentostatin	1	0	1
rituksimab / rituximab	1	0	1
bez terapije / no treatment	18	9	9
Vrijeme od dijagnoze do kladribina (mj) / Time from diagnosis to cladribine (mo) medijan (raspon) / median (range)	5 (0–171)	8 (0–171)	3 (1–168)
Početne vrijednosti krvne slike / Blood counts at baseline			
Neutrofili / Neutrophils ($\times 10^9$/l) medijan (raspon) / median (range)	0,83 (0,03–2,81)	0,83 (0,17 – 2,61)	0,79 (0,03–2,81)
Hemoglobin (g/l) medijan (raspon) / median (range)	114 (64–157)	117 (89–157)	99 (64–144)
Trombociti / Platelets ($\times 10^9$/l) medijan (raspon) / median (range)	79 (17–175)	75 (32–139)	83 (17–175)

Bolesnici i metode

Bolesnici

Retrospektivno je identificirano 30 bolesnika koji su u razdoblju između listopada 1996. i kolovoza 2005. u KBC-u Zagreb primali kladribin zbog leukemije vlasastih stanica. Za 18 je to bila prva linija terapije, dok ih je 12 prethodno liječeno drugim metodama. Značajke bolesnika u vrijeme započinjanja terapije kladribinom prikazane su na tablici 1. Većina ih je bila citopenična, samo tri su imala povećan broj leukocita na račun brojnih vlasastih stanica u periferiji.

Dijagnoza

Dijagnoza leukemije vlasastih stanica postavljena je na temelju tipičnog izgleda stanica u aspiratu ili bioptatu koštane srži, pozitivne TRAP-reakcije i karakterističnog imunofenotipa tumorskih stanica.

Liječenje

Glavni kriterij za počinjanje terapije bila je citopenija: koncentracija hemoglobina (Hb) manja od 100 g/L ili broj neutrofila manji od $1,0\times10^9$/L ili broj trombocita (Trc) manji od 100×10^9/L, odnosno recidivne infekcije. Kod 18 bolesnika kladribin je primijenjen u bolnici kao kontinuirana infuzija u dozi od 0,1 mg/kg/dan tijekom 7 dana. Preostalih 12 primilo je lijek ambulantno u dozi od 0,14 mg/kg/dan u dvosatnoj infuziji 5 uzastopnih dana. Odluka o načinu primjene kladribina donošena je ovisno o stupnju pancitopenije, mogućnosti bolesnika da svakodnevno dolazi na liječenje i našoj mogućnosti da bolesnika hospitaliziramo. U hospitaliziranih bolesnika krvna slika je do oporavka praćena svakodnevno, a u izvanbolničkih jednom do dva puta na tjedan. Svi bolesnici su, dok su bili neutropenični, primali profilaktičku peroralnu antimikrobnu terapiju (najčešće ciprofloksacin), transfuzije krvnih pripravaka prema kliničkoj slici i vrijednostima krvne slike, a u slučaju vrućice liječeni su u bolnici empirijski antibioticima širokog spektra.

Tablica 2. *Odgovor na liječenje i učestalost ozbiljnih nuspojava*
Table 2. *Response to treatment and incidence of serious side-effects*

	Svi/All	Kratka infuzija / Short infusion	Trajna infuzija / Continuous infusion
Broj bolesnika / No. of patients	30	12	18
Neutropenični febrilitet / Neutropenic fever	7	3	4
Primili transfuzije / Transfused	6	2	4
Mučnina / Nausea	2	0	2
Smrtni ishod/ Death	1	0	1
Refraktornost na terapiju / Refractoriness to therapy	2	1	1
Relaps / Relapse	6	2	4
Dužina praćenja (mj.) / Duration of follow-up (mo) medijan (raspon) / median (range)	44 (1–103)	44 (15–82)	39 (1–103)

Promatrani ishodi

Analizirali smo toksičnost liječenja, potrebu za transfuzijama, pojavu infekcija, vrijeme potrebno za normalizaciju krvne slike, odgovor na liječenje, preživljavanje i pojavu sekundarnih tumora. Toksičnost liječenja ocjenjivali smo prema uobičajenim kriterijima.[12] Teškim nuspojavama smatrali smo one stupnja 3–5. Vrućice iznad 38,5 °C nepoznata uzroka ubrojili smo u infekcije. Vrijeme do oporavka krvne slike je razdoblje od početka liječenja do porasta hemoglobina >120 g/L, neutrofila $>1,5\times10^9$/L i trombocita $>100\times10^9$/L. Relaps je definiran kao ponovna pojava citopenije nakon postignute remisije uz prisutnost vlasastih stanica u koštanoj srži.

Statistička analiza

Rezultati su opisani deskriptivnim statističkim metodama. Krivulje trajanja najboljeg odgovora načinjene su prema Kaplan-Meierovoj metodi.[13] Za međusobnu usporedbu promatranih skupina korišten je log-rank test.[14]

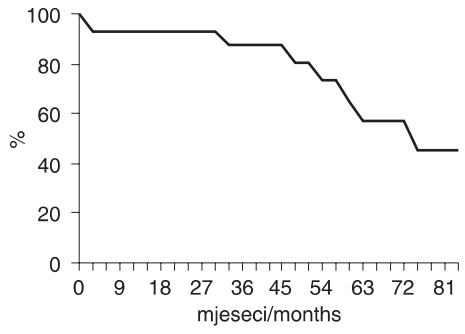
Rezultati

Toksičnost liječenja

Većini bolesnika se u roku od dva mjeseca oporavila krvna slika. Vrijeme oporavka krvne slike bilo je kraće u ambulantno liječenih bolesnika nego u onih liječenih u bolnici (7 prema 10 tjedana), ali su i početne vrijednosti hemoglobina bile više u ambulantnih bolesnika (117 prema 99 g/L). Šest bolesnika (20%) primilo je nakon terapije kladribinom transfuzije trombocita ili eritrocita. Sedam (23%) ih je hospitalizirano ili im je produljena hospitalizacija zbog infekcije. Uzrok i mjesto infekcije otkriveni su u njih četvero. Jedna bolesnica je umrla 17 dana od početka terapije od tuberkuloznog meningitisa, u drugoga je došlo do pogoršanja otprije prisutne kožne infekcije, u trećeg do egzacerbacije također odranije prisutnoga plućnog aspergiloma, dok se u četvrtog bolesnika razvila gljivična pneumonija. Kod ostalih bolesnika nije nađen uzročnik odnosno izvor infekcije. U dva bolesnika liječena kontinuiranom infuzijom kladribina javili su se mučnina i povraćanje, a jedna bolesnica je 2 mjeseca nakon terapije dobila brzu fibrilaciju atrija i dekompenzaciju srca. Bolesnici kojima je ovo bila prva linija terapije podnijeli su liječenje jednako dobro kao i već ranije liječeni.

Odgovor na liječenje

Prema uobičajenim kriterijima, povoljnim odgovorom na liječenje triholeukemije smatra se postizanje kompletne (KR) ili parcijalne remisije (PR). PR je definirana kao oporavak krvne slike (hemoglobin >120 g/L, neutrofili >1,5×10^9/L i trombociti >100×10^9/L) uz odsutnost vlasastih stanica u periferiji, dok je za KR potreban i nestanak vlasastih stanica iz koštane srži te smanjenje slezene na normalnu veličinu.[3–8] Budući da se ni bolesnici u PR ni oni u KR ne liječe do pojave relapsa, mi nismo nakon liječenja rutinski ponavljali analize koštane srži. Stoga nismo mogli razlikovati KR i PR. U trenutku pisanja rada jedan je bolesnik terapiju dobio prije manje od 3 mjeseca pa se učinak liječenja još ne može procijeniti. Remisiju je postiglo 26 od 29 bolesnika, odnosno 90%. Jedna bolesnica je umrla od infekcije ubrzo nakon početka liječenja, a dva su bila refraktorna na terapiju. U oboje je tri mjeseca nakon primjene kladribina perzistirala pancitopenija i leukemijska infiltracija koštane srži. Jedan je ušao u remisiju na rituksimab, a drugi živi s aktivnom bolešću bez terapije godinu dana. Nakon medijana praćenja od 44 mjeseca preživljavanje je 93%, a prosječno trajanje odgovora dulje od 6 godina. Do relapsa je došlo u 6 bolesnika (21%) (slika 1). Tri su ponovno liječena, sva tri kladribinom. Dva su ponovno postigla remisiju, a u trećega se nakon 4 mjeseca još nije oporavila krvna slika. Nije bilo razlike u učestalosti postizanja remisije i trajanju najboljeg odgovora između skupine bolesnika kojima ovo nije prva linija liječenja i onih koji do sada nisu liječeni (log-rank 2,33, p=0,12).



Slika 1. *Trajanje najboljeg odgovora nakon terapije kladribinom*
Figure 1. *Time to treament failure after cladribine treatment*

Sekundarni tumori

Sekundarni zloćudni tumori javili su se u dva bolesnika. U jednog je 6 godina nakon primjene kladribina dijagnosticiran metastatski karcinom prostate. Druga bolesnica je operirana zbog bazeocelularnog karcinoma noge.

Rasprava

Naši rezultati odgovaraju rezultatima drugih studija provedenih na znatno većem broju bolesnika i s duljim praćenjem. Ukupno 26 od 29 bolesnika (90%) postiglo je remisiju, a stopa relapsa nakon medijana praćenja od 44 mjeseca iznosi 21%. U istraživanju Savena i sur. na 358 bolesnika nakon jednog ciklusa kladribina primijenjenog u sedmodnevnoj kontinuiranoj infuziji (0,1 mg/kg) stopa kompletnih remisija iznosi 91% uz 7% parcijalnih remisija te stopu relapsa od 26%, nakon praćenja od blizu 6 godina.[4] Nedavno je objavljena studija na 86 bolesnika s medijanom praćenja od 9,7 godina, gdje je jednim ciklusom kladribina primijenjenog u 7-dnevnoj kontinuiranoj infuziji postignut odgovor u 100% bolesnika (79% KR, 21% PR), stopa relapsa je iznosila 36%.[5] Zanimljivo, u najvećoj multicentričnoj studiji u koju je uključeno 979 bolesnika, stopa KR je nešto niža (50% KR i 37% PR).[2]

Iako je naša studija provedena na relativno malom broju bolesnika bez mogućnosti razlikovanja KR i PR, čini se da su rezultati postignuti trajnom infuzijom kladribina slični onima postignutim intermitentnim kraćim infuzijama. Slične rezultate imali su i drugi autori koji su uspoređivali ova dva oblika liječenja,[8,9] s tim da su Robak i sur.[8] u nerandomiziranoj studiji zamijetili manju učestalost infekcija u ambulantno liječenih bolesnika.

U sve tri najveće studije, bolesnici s početnim nižim hemoglobinom i višim brojem leukocita imali su kraće trajanje najboljeg odgovora.[2–4] Također, i neki drugi činitelji poput starije dobi,[2] lošeg općeg stanja,[2] prethodne terapije pentostatinom[2] splenomegalije[4] i kraćeg trajanja bolesti[3] negativno su u pojedinim serijama utjecali na rezultate liječenja. U našoj skupini dob, vrijednosti krvne slike na početku, kao ni vrsta prethodnog liječenja nisu značajno utjecali na ishod terapije kladribinom, vjerojatno zbog malog broja bolesnika.

Najčešći terapijski pristup u bolesnika u relapsu je ponovno liječenje kladribinom. Alternativa je pentostatin, a u novije vrijeme i rituksimab. Ponovnim liječenjem kladribinom postiže se remisija u oko 90% bolesnika, uz nešto lošiji omjer KR i PR u odnosu na prvi ciklus (50–65% KR i 20–30% PR).[2–6] Svega tri naša bolesnika primila su ponovnu terapiju kladribinom, u dvojice je praćenje kraće od 5 mjeseci.

Jedan od dva naša bolesnika, koji nisu reagirali na kladribin, postigao je remisiju rituksimabom. Rituksimab je monoklonsko protutijelo usmjereno protiv antigena CD20 koje se može rabiti i u liječenju triholeukemije, budući da su vlasaste stanice CD20-pozitivne. Odgovor se postiže u 50–80% bolesnika.[15,16] Ti su rezultati slabiji od onih koji se postižu kladribinom. No, uzevši u obzir vrlo nisku toksičnost, rituksimab bi se mogao rabiti kao terapija održavanja za eradikaciju minimalne ostatne bolesti, u pancitopeničnih bolesnika lošeg općeg stanja te u kombinaciji s kladribinom.

Hematološka toksičnost liječenja triholeukemije kladribinom je prihvatljiva, posebice uzme li se u obzir da su ti bolesnici obično citopenični pri dijagnozi. Svega 20% ih je trebalo transfuzije trombocita ili eritrocita, listom oni koji su na početku bili izrazito anemični, odnosno trombocitopenični. Od sedam bolesnika u kojih se razvilo neutropenični febrilitet, samo kod troje je dokazan uzrok infekcije. To je u skladu s drugim studijama gdje također kod većine bolesnika nije dokazan uzrok febriliteta.[4–6] S obzirom na uglavnom nejasan uzrok febriliteta, korist od profilaktičke primjene antimikrobnih lijekova je dvojbena, a profilaktička primjena granulocitnog čimbenika rasta ne smanjuje učestalost neutropeničnog febriliteta.[17] Prema našim rezultatima osnovni čimbenik rizika od pojave infekcije je postojanje potencijalnog infektivnog žarišta na početku.

U dva naša bolesnika javile su se sekundarne neoplazme. S obzirom na to da su bolesnici prosječno praćeni manje od 4 godine, valja očekivati da će pojavnost sekundarnih tumora rasti. Nekoliko je istraživanja na velikom broju bolesnika s leukemijom vlasatih stanica analiziralo učestalost sekundarnih neoplazmi.[18,19] Nađena je povećana učestalost posebice solidnih tumora (prostata, kožni tumori) u odnosu na zdravu populaciju. Čini se da ta pojava nije povezana s određenom vrstom terapije, nego je posljedica biologije triholeukemije.

Zaključno, možemo reći da je kladribin djelotvoran, siguran i dobro podnošljiv lijek za liječenje leukemije vlasastih stanica. Hematološka toksičnost je veća u bolesnika koji počinju liječenje izrazito citopenični. Najčešće nuspojave su infekcije, uglavnom neutropenični febrilitet. Potrebno je dugo praćenje bolesnika s obzirom na mogućnost kasnog relapsa, no i tada se opet može uspješno primijeniti kladribin. Nema značajnije razlike u pogledu toksičnosti i djelotvornosti između sedmodnevne kontinuirane i petodnevne intermitentne primjene kladribina.

Rad je potpomognut sredstvima projekta 108007 Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske

LITERATURA

1. *Foucar K, Catovsky D.* Hairy cell leukemia. U: Jaffe ES, Hariss NL, Stein H, Vardiman JW, ur. World health organization classification of tumours: pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press; 2001, str. 138–41.
2. *Cheson BD, Sorensen JM, Vena DA i sur.* Treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine via the Group C protocol mechanism of the National Cancer Institute: a report of 979 patients. J Clin Oncol 1998;16:3007–15.
3. *Goodman GR, Burian C, Koziol JA, Saven A.* Extended follow-up of patients with hairy cell leukemia after treatment with cladribine. J Clin Oncol 2003;21:891–6.
4. *Saven A, Burian C, Koziol JA, Piro LD.* Long-term follow-up of patients with hairy cell leukemia after cladribine treatment. Blood 1998; 92:1918–26.
5. *Chadha P, Rademaker AW, Mendiratta P i sur.* Treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA): long-term follow-up of the Northwestern University experience. Blood 2005;106:241–6.
6. *Zinzani PL, Tani M, Marchi E i sur.* Long-term follow-up of front-line treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine. Haematologica 2004;89:309–13.
7. *Estey EM, Kurzrock R, Kantarjian HM i sur.* Treatment of hairy cell leukemia with 2-chloroxyadenosine (2-CdA). Blood 1992;79:882–7.
8. *Robak T, Blasinska-Morawiec M, Krykowski E i sur.* 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA) in 2-hour versus 24-hour intravenous infusion in the treatment of patients with hairy cell leukemia. Leuk Lymphoma 1999; 22:107–11.
9. *Damasio EE, Resegotti L, Masoudi B i sur.* Five day intermittent vs seven day continuous 2-chlorodeoxyadenosine infusion for the treatment of hairy cell leukemia. A study by Italian Group for the Hairy Cell Leukemia. Recenti Prog Med 1998;89:68–73.
10. *Lauria F, Bocchia M, Marotta G, Raspadori D, Zinzani PL, Rondelli D.* Weekly administration of 2-chlorodeoxyadenosine in patients with hairy-cell leukemia is effective and reduces infectious complications. Haematologica 1999;84:22–5.
11. *von Rohr A, Schmitz SF, Tichelli A i sur.* Treatment of hairy cell leukemia with cladribine (2-chlorodeoxyadenosine) by subcutaneous bolus injection: a phase II study. Ann Oncol 2002;13:1641–9.
12. Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE). http://ctep.cancer.gov. March 31, 2003.
13. *Kaplan E, Meier P.* Non parametric estimation from incomplete observations. J Am Stat Assoc 1958;53:457–80.
14. *Dawson B, Trapp RG.* Basic & clinical biostatistics. 3. izd. New York: McGraw-Hill; 2001, str. 218–21.
15. *Nieva J, Bethel K, Saven A.* Phase 2 study of rituximab in the treatment of cladribine-failed patients with hairy cell leukemia. Blood 2003; 102:810–3.
16. *Thomas DA, O'Brien S, Bueso-Ramos C i sur.* Rituximab in relapsed or refractory hairy cell leukemia. Blood 2003;102:3906–11.
17. *Saven A, Burian C, Adusumalli J, Koziol JA.* Filgrastim for cladribine-induced neutropenic fever in patients with hairy cell leukemia. Blood 1999;93:2471–7.
18. *Kurzrock R, Strom SS, Estey E i sur.* Second cancer risk in hairy cell leukemia: analysis of 350 patients. J Clin Oncol 1997;15:1803–10.
19. *Au WY, Klasa RJ, Gallagher R, Le N, Gascoyne RD, Connors JM.* Second malignancies in patients with hairy cell leukemia in British Columbia: a 20-year experience. Blood 1998;92:1160–4.

SINDROM NEMIRNIH NOGU (WITTMAACK-EKBOM) »TAKO ČEST, A NEDOVOLJNO POZNAT POREMEĆAJ«

RESTLESS LEGS SYNDROME (WITTMAACK-EKBOM) »A MOST COMMON DISORDER THAT YOU NEVER HEARD OF«

DENIS ČERIMAGIĆ, JOSIP GLAVIĆ, IGOR ČUPKOVIĆ*

Deskriptori: Sindrom nemirnih nogu – dijagnoza, farmakoterapija

Sažetak. Cilj je ovog članka dati pregled znanstveno potvrđenih spoznaja o sindromu nemirnih nogu (RLS). RLS se ubraja u neurološke poremećaje pokreta i ima prevalenciju između 2–15%. Primarni su oblici često familijarni, dok su sekundarni oblici sporadični, najčešće uzrokovani nedostatkom željeza, uremijom, trudnoćom, polineuropatijom, uzimanjem određenih lijekova. Dijagnoza se temelji na međunarodnim dijagnostičkim kriterijima, a liječenje na upotrebi dopaminergika, opioida, antikonvulziva i benzodiazepina. Liječnici različitih specijalnosti susreću se s bolesnicima koji imaju RLS, ali ga zbog neobaviještenosti rijetko dijagnosticiraju. Prihvaćanje ovih spoznaja u budućnosti bi omogućilo provođenje epidemioloških studija koje bi rezultirale realnim podacima o proširenosti ove bolesti u Hrvatskoj.

Descriptors: Restless legs syndrome – diagnosis, drug therapy

Summary. The aim of this article is to provide a survey of scientifically proven knowledge about the Restless Legs Syndrome (RLS). The RLS is a neurological condition, a disorder of movement with the prevalence amounting from 2 to 15%. Primary RLS types are often familial, while the secondary RLS types are sporadic, most often caused by iron deficiency, uremia, pregnancy, polyneuropathy, the use of certain medications. The diagnosis is based on international diagnostic criteria, while the treatment is based on the use of dopaminergic agents, opioids, anticonvulsants and benzodiazepines. Doctors specialized in different clinical fields encounter patients with RLS, but they rarely diagnose it due to being uninformed. The adoption of these knowledges would ensure conducting epidemiological studies in the future, which would result in demonstrating real data on the spread of this illness within the population of Croatia.

Liječ Vjesn 2007;129:84–86

Sindrom nemirnih nogu (skr. RLS, prema engl. restless legs syndrome) ubraja se u neurološke poremećaje pokreta. Karakterizira se parestezijama i/ili disestezijama te motoričkim nemirom u nogama. Smetnje su intenzivnije u večernjim satima i mirovanju. Dva su tipa sindroma: primarni (idiopatski) i sekundarni, uzrokovan deficitom željeza, uremijom, polineuropatijom, graviditetom te uzimanjem određenih lijekova. Prvi opis sindroma potječe iz 17. stoljeća. Prevalencija RLS-a procjenjuje se na 2–15%.[1] Usprkos navedenim činjenicama, RLS je dugo vremena bio zanemaren u medicinskoj literaturi i javnosti, zbog nekoliko razloga; 1. nepostojanje dijagnostičkih kriterija (doneseni tek 1995. godine); 2. nepostojanje učinkovite terapije; 3. neinformiranost i zanemarivanje »benignih« simptoma ovog sindroma od strane liječnika i pacijenata; 4. većim dijelom nepoznata etiopatogeneza.

Rasprava

Iz povijesti

Prvi opis pacijentice sa simptomima RLS-a nalazimo u postumno objavljenom djelu Thomasa Willisa iz 1685. godine »The London practice of physick«. Godine 1861. Wittmaack opisuje »anxietas tibiarum«. Godine 1945. švedski neurolog Karl-Axel Ekbom uvodi pojam »restless legs«. Godine 1953. Nordlander opisuje učinkovitost terapije željezom kod bolesnika s RLS-om, Symonds uvodi pojam nokturalnog mioklonusa, a 25 godina kasnije Lugaresi pokazuje povezanost RLS-a s periodičkim pokretima nogu tijekom spavanja (PLMS).[1] Godine 1995. doneseni su međunarodni dijagnostički kriteriji za RLS (»International Restless Legs Study Group«).[1,2]

Epidemiologija i genetika

Prevalencija je 2–15% i raste sa starenjem.[1,3] Područje visoke prevalencije je istočna Kanada, a niske Singapur (0,1–0,6%).[1] Žene obolijevaju dvaput češće od muškaraca. 43–63% slučajeva RLS-a je familijarno. U slučajevima pozitivne obiteljske anamneze bolest se manifestira ranije (3. desetljeće života), a u slučajevima negativne anamneze kasnije (4. i 5. desetljeće života).[4] Opisani su slučajevi autosomno-dominantnog nasljeđivanja (moguće je da se gen nalazi na dugom kraku kromosoma 12)[1,5] te moguća anticipacija (ranija pojava bolesti u sljedećim generacijama).[6] 45% pacijenata sa spinocerebelarnom ataksijom tipa 3 ima RLS (moguća uloga ekspanzije CAG tripleta).[7]

Etiopatogeneza

Pogoršanje osjetnih i motoričkih simptoma u večernjim ili noćnim satima, uz dramatično poboljšanje u jutarnjim satima, upućuje na moguću ulogu cirkadijane modulacije aktivnosti neurona.[8] Povezanost s mioklonizmima ili drugim nevoljnim pokretima nogu naglašava supkortikalno ili spinalno podrijetlo dijela simptoma. Hipoteza prema kojoj je RLS posljedica poremećaja dopaminergičkog sustava (možda zbog nedostatka željeza) temelji se na: 1. povoljnome terapijskom učinku dopaminergičkih agonista; 2. neuroimaging studijama (MR mozga), koje su pokazale deficit željeza u području supstancije nigre i nukleusa rubera; 3. povezanosti s PLMS-om.[1] Na animalnim modelima utvrđen je nedostatak transportnog proteina za željezo u stanicama supstancije nigre.[9,10] Povoljan učinak ostvaren upotrebom različitih agonista opioidnih receptora upućuje na moguću ulogu ovog sustava.[1]

* **Neurološki odjel, Opća bolnica Dubrovnik** (Denis Čerimagić, dr. med.; Josip Glavić, dr. med.; Igor Čupković, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. D. Čerimagić, Neurološki odjel, Opća bolnica Dubrovnik, Roka Mišetića bb, 20 000 Dubrovnik

Primljeno 20. veljače 2006., prihvaćeno 24. studenoga 2006.

Podjela

Sindrom može biti primarni (idiopatski) i sekundarni. Oba se manifestiraju istim simptomima. Primarni oblici bolesti (60%) u trećini su slučajeva hereditarni (autosomnodominantno nasljeđivanje), obično sporo progresivni, počinju prije 45. godine života, ne pokazuju korelaciju sa serumskom razinom feritina.[1,11,12] Sekundarni oblici bolesti (40%) obično su sporadični, brzo progresivni, počinju nakon 45. godine života i često su povezani sa sniženom razinom feritina u serumu (33%). Ostali mogući uzroci sekundarnog RLS-a su polineuropatije (najčešće dijabetička), mijelopatija, diskopatija, trudnoća (druga polovica – 27%, mogući deficiti željeza, vitamina B_{12} ili folne kiseline), stanje nakon gastrektomije, uremija (17–40% bolesnika na dijalizi), terapija antidepresivima. Od komorbiditeta uz RLS najčešće se susreću Sudeckova atrofija, reumatoidni artritis (30%), Parkinsonova bolest, konverzivna neuroza, periferna vaskularna bolest, kronična opstruktivna bolest pluća, astma, depresija, fibromialgija. Čak 80% slučajeva sindroma praćeno je PLMS-om.[1,13,14] Javlja se ponajprije u NREM fazi spavanja kao dorzifleksija stopala, ekstenzija nožnog palca, fleksija koljena i kuka te dovodi do djelomičnog ili potpunog buđenja.[11]

Klinička slika

Bolesnici se obično žale na postojanje osjetnih simptoma u potkoljenicama, osobito tijekom mirovanja u ležećem ili sjedećem položaju. Smetnje su izrazitije u večernjim satima ili noću, kada se javlja osjećaj »nemira« u nogama s neizdrživom težnjom za kretanjem. Vrlo rijetko i u težim slučajevima zahvaćene su natkoljenice, ruke, trup i lice. Navedene senzacije bolesnik opisuje kao mravinjanje, tupu bol, svrbež, pritisak, težinu, hladnoću ili žarenje, nelagodu, nervozu. U literaturi nalazimo i vrlo slikovite opise tegoba, npr. Elvisove noge (aluzija na nastupe Elvisa Presleya) i »pepsi-cola u venama«. Masiranjem ili vježbanjem tegobe se djelomično smanjuju, dok je kretanje najučinkovitije.[1,11] Smetnje izazivaju nesanicu (u literaturi se pacijenti nazivaju »noćnim šetačima«),[1,15] depresiju, smanjen libido. Sindrom je često intermitentan, sa spontanim remisijama, ali i egzacerbacijama tegoba. U slučajevima kada je praćen mioklonizmima ili distoničkim pokretima nogu, obično je familijaran i autosomnodominantno nasljedan. S obzirom na tegobe pacijenti su socijalno hendikepirani te izbjegavaju duža putovanja automobilom ili zrakoplovom, odlazak u kazalište i kino.[1]

Dijagnoza

Temelji se na: 1. anamnezi (prema dijagnostičkim kriterijima); 2. kliničkom pregledu (radi razlikovanja primarnog i sekundarog oblika) koji uključuje neurološki pregled i pregled perifernih krvnih žila; 3. terapijskoj učinkovitosti dopaminergika (90% slučajeva);[16] 4. elektromioneurografskoj obradi (verificiranje ev. polineuropatije, radikulopatije, mijelopatije); 5. laboratorijskoj obradi (feritin, Hb, Fe, UIBC, TIBC, urea, kreatinin, glukoza, ev. folna kiselina, vitamin B_{12}); 6. polisomnografiji (za dokazivanje pridruženog PLMS-a i apneje pri spavanju);[1,11,15] 7. SIT (»suggested immobilization test«): kvantitativna metoda registracije mišićne aktivnosti na nogama tijekom jednosatnog mirovanja prije spavanja. Na ovaj način analiziramo motoričku komponentu sindroma. Paralelnom upotrebom skale za procjenu nelagode u nogama (»leg discomfort scale«) koju primjenjujemo svakih 5 minuta tijekom jednosatnog mirovanja, procjenjujemo osjetnu komponentu sindroma;[17] 8. aktigrafiji: registracija i kompjutorska analiza pokreta na ekstremitetima.[1,17]

Dijagnostički kriteriji

Minimalni dijagnostički kriteriji (IRLSSG – International Restless Legs Syndrome Study Group, 1995.).[1,2] 1. parestezije (disestezije) u nogama uz imperativ kretanja; 2. motorički nemir; 3. pogoršanje tegoba tijekom mirovanja i smanjenje tijekom aktivnosti; 4. pogoršanje tegoba u večernjim satima i tijekom noći.

Johns Hopkins skala za procjenu težine RLS-a (JHRLSS – »The Johns Hopkins RLS severity scale«, 2001.):[18] 1. ocjena 1 za blaže oblike RLS-a koji se manifestiraju u večernjim satima i tijekom spavanja; 2. ocjena 2 za umjerene oblike RLS-a kada se simptomi javljaju nakon 18 sati; 3. ocjena 3 za teže oblike RLS-a kada se simptomi javljaju prije 18 sati.

Skala za procjenu težine RLS-a (IRLSSGRS – »International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale for Severity«)[1]: sastoji se od 10 pitanja (pacijent procjenjuje nelagodu u ekstremitetima, potrebu za kretanjem, olakšanje koje donosi kretanje, poremećaj spavanja, dnevnu pospanost i umor, težinu bolesti, učestalost simptoma, težinu simptoma, utjecaj bolesti na dnevne aktivnosti i raspoloženje). Svako pitanje boduje se ocjenom od 0 do 4. Zbroj od ≤15 odgovara blažem do umjerenom obliku bolesti, a 30–40 težem obliku bolesti. Promjene zbroja od ≥10 su klinički značajne.

Diferencijalna dijagnoza

1. akatizija: karakterizira je motorički nemir (bez osjetnih senzacija), koji pacijent osjeća u cijelom tijelu, a ne samo u nogama. Tegobe su konstantne, bez promjene inteziteta. Pacijenti su na terapiji neurolepticima; 2. sindrom hiperaktivnog djeteta; 3. bolni noćni krampi u nogama (obično su unilateralni); 4. periferna vaskularna insuficijencija (za razliku od RLS-a simptomi se pogoršavaju aktivnošću, a smanjuju mirovanjem).[1,11,14]

Terapija

Farmakološko liječenje

Prvi terapijski izbor su dopaminergički prekursori: 1. levodopa/karbiodopa[1,19,20,21] ili levodopa/benzerazid [22–24] u dozi od 25/100 do 100/400 mg uvečer jedan sat prije pojave simptoma. Eventualno se može primijeniti i dodatna doza tijekom noći; 2. dopaminergički agonisti:[25] ponajprije se rabe neergolinski derivati, jer imaju manje nuspojava pa je moguća brža titracija. Npr. pramipeksol[26] – početna doza 0,25 mg, povisuje se za 0,25 mg svaki treći dan do postizanja terapijskog učinka, doza održavanja je 0,25 do 1,0 mg i ropinirol[27,28] 0,25 do 2,0 mg uvečer dva sata prije pojave simptoma. Od ergolinskih derivata rabe se pergolid[29] u dozi od 0,1 do 0,5 mg i kabergolin[30,31] 1 do 4 mg. U oba slučaja vrijedi pravilo »low and slow«.

Moguće je primijeniti i kombiniranu terapiju (npr. levodopu i agonist ili dopaminergik i benzodiazepin). U slučaju nuspojava (ponajprije gastrointestinalnih) preporučuje se upotreba perifernoga dopaminergičkog antagonista domperidona. Mnogo češće kod primjene levodope nego agonista dolazi do pojave »augmentacije« i jutarnjeg »rebound« fenomena. »Augmentacija« podrazumijeva pogoršanje kliničke slike, simptomi se javljaju sve ranije tijekom dana, postaju refraktorni na terapiju, a može doći i do afekcije ruku i trupa. Zahtijeva uvođenje poslijepodnevne doze lijeka. »Rebound« podrazumijeva pogoršanje simptoma tijekom druge polovice noći i ujutro te zahtjeva uvođenje dodatne noćne doze lijeka.[1]

Drugi terapijski izbor: 1. opijati su manje učinkoviti od dopaminergika. Primjenjuje se oksikodon[32] u dozi od 5 do

10 mg, kodein (15–60 mg), morfin, metadon, propoksifen (200 mg), tramadol (25–50 mg) osobito kod pacijenata s bolnim disestezijama. Uzimaju se jednokratno prije spavanja, ev. se može primijeniti dodatna doza oksikodona tijekom noći. Najčešće se rabe kao *add-on* terapija uz dopaminergike. Od mogućih nuspojava javljaju se mučnina, konstipacija, smetnje mokrenja, pogoršanje apneje tijekom spavanja, ovisnost;[1] 2. antikonvulzivi su osobito učinkoviti kod sekundarnih slučajeva RLS-a praćenih bolima (polineuropatija). Preporučuje se gabapentin[33] 300–1800 mg uvečer (oprez kod bolesnika s renalnom insuficijencijom!).

Treći terapijski izbor su benzodiazepini. Rabe se kod blažih slučajeva bolesti, praćenih nesanicom ili kod bolesnika koji ne podnose (ili je kontraindicirana) terapiju prvog i drugog izbora. Primjenjuju se klonazepam (0,5–2 mg), temazepam (15–30 mg), nitrazepam (5–10 mg), lorazepam, triazolam, diazepam (do 20 mg) prije spavanja.[1,11]

Ostale mjere farmakološkog liječenja

Peroralna terapija s 350 mg fero-sulfata i 100–200 mg vitamina C preporučuje se kod pacijenata s razinom serumskog feritina manjom od 45 do 50 µg/l. Klonidin može biti koristan kod hipertenzivnih bolesnika, a katkad se primjenuju i baklofen, magnezij (kontraindiciran kod bolesnika s renalnom insuficijencijom) i vitamin E. U liječenju depresije kod pacijenata s RLS-om prednost ima bupropion jer blokira ponovnu pohranu dopamina. Kod sekundarnih oblika RLS-a nastojimo postići poboljšanje etiološkom terapijom (regulacija šećera, korekcija deficita željeza, folne kiseline ili vitamina B_{12}, fizikalna terapija ili operacijsko liječenje kod vertebrogenih smetnji, dijaliza, transplatacija bubrega). Kod trudnica nakon porođaja obično dolazi do spontane regresije simptoma.[1]

Nefarmakološko liječenje

U blažim oblicima bolesti možemo pokušati s nefarmakološkim mjerama. Preporučuje se: izbjegavati situacije koje pogoršavaju tegobe (odlazak u kino, kazalište, letovi avionom i sl.), higijena spavanja, intelektualna zaokupljenost tijekom odmora (npr. čitanje, enigmatika), izometričke vježbe, hladne i tople kupke, vožnja kućnog bicikla, akupresura, masaža,[1] električka stimulacija dorzifleksora stopala i potkoljenica.[34] Kofein, neuroleptici, antihistaminici, antidepresivi (triciklički i SSRI), blokatori kalcijskih kanala, antiepileptici (fenitoin), antiemetici (metoklopramid), litij, alkohol, pušenje pogoršavaju simptome pa ih treba izbjegavati.[1]

Na kraju, može se reći da je istinit slogan RLS fondacije naveden u naslovu, prema kojem je RLS jedan od najrašire-nijih medicinskih problema, a ujedno i nepoznanica za većinu liječnika, koji ga zbog neinformiranosti rijetko dijagnosticiraju. Danas kad je postalo jasno da se radi o ozbiljnom javnozdravstvenom problemu bitno je upozoriti na njegove karakteristike kako bi se olakšalo dijagnosticiranje, a pacijenti adekvatno liječili i poštedjeli višegodišnjih tegoba i suvišnih pretraga.

LITERATURA

1. *Allen RP, Montplaisir J, Ulfberg J.* Restless legs. Kristianstad: Rafael bokförlag; 2002.
2. *Walters AS.* Toward a better definition of the restless legs syndrome. The international Restless Legs Syndrome Study Group. Mov Disord 1995;10(5):634–42.
3. *Ulfberg J, Nystrom B, Carter N, Edling C.* Prevalence of restless legs syndrome among men aged 18 to 64 years: an association with somatic disease and neuropsychiatric symptoms. Mov Disord 2001;16(6):1159–63.
4. *Montplaisir J, Boucher S, Poirier G, Lavigne G, Lapierre O, Lesperance P.* Clinical, polysomnographic and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. Mov Disord 1997;12(1):61–5.
5. *Winkelmann J, Wetter TC, Collado-Seidel V i sur.* Clinical characteristics and frequency of the hereditary restless legs syndrome in a population of 300 patients. Sleep 2000;23(5):597–602.
6. *Trenkwalder C, Seidel VC, Gasser T, Oertel WH.* Clinical symptoms and possible anticipation in a large kindred of familial restless legs syndrome. Mov Disord 1996;11(4):389–94.
7. *Schols I, Haan J, Riess O, Amoridis G, Przuntek H.* Sleep disturbance in spinocerebellar ataxia: is the SCA3 mutation a cause of restless leg syndrome? Neurology 1998;51(6):1603–7.
8. *Trenkwalder C, Hening WA, Walters AS, Campbell SS, Rahman K, Chokroverty S.* Circadian rhythm of periodic limb movements and sensory symptoms of restless legs syndrome. Mov Disord 1999;14(1): 102–10.
9. *Beard JL, Erikson KM, Jones BC.* Neonatal iron deficiency results in irreversible changes in dopamine function in rats. J Nutr 2003;133: 1174–9.
10. *Nelson C, Erikson K, Pinero DJ, Beard JL.* In vivo dopamine metabolism is altered in iron-deficient anemic rats. J Nutr 1997;127(12): 2282–8.
11. *Winkelman JW, Fogel RB.* Sleep disorders. U: Samuels MA, ur. Manual of Neurologic Therapeutics. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2004, str. 107–9.
12. *Ondo W, Jankovic J.* Restless legs syndrome: clinicoetiologic correlates. Neurology 1996;47(6):1435–41.
13. *Trenkwalder C, Walters AS, Hening W.* Periodic limb movements and restless legs syndrome. Neurol Clin 1996;14(3):629–50.
14. *Fry JM.* Sleep disorders. U: Rowland LP, ur. Merritt's neurology. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2000, str. 841–2.
15. *Walters AS, Hickey K, Maltzman J i sur.* A questionnaire study of 138 patients with restless legs syndrome: the »Night-Walkers« survey. Neurology 1996;46(1):92–5.
16. *Stiasny-Kolster K, Kohnen R, Carsten Moller J, Trenkwalder C, Oertel WH.* Validation of the »L-DOPA test« for diagnosis of restless legs syndrome. Mov Disord 2006;21(9):1333–9.
17. *Michaud M, Paquet J, Lavigne G, Desautels A, Montplaisir J.* Sleep laboratory diagnosis of restless legs syndrome. Eur Neurol 2002;48(2): 108–13.
18. *Allen RP, Earley CJ.* Validation of the Johns Hopkins restless legs severity scale. Sleep Med 2001;2(3):239–42.
19. *von Scheele C.* Levodopa in restless legs. Lancet 1986;2(8504):426–7.
20. *Brodeur C, Montplaisir J, Godbout R, Marinier R.* Treatment of restless legs syndrome and periodic movements during sleep with L-dopa: a double-blind, controlled study. Neurology 1988;38(12):1845–8.
21. *Montplaisir J, Godbout R, Poirier G, Bedard MA.* Restless legs syndrome and periodic movements in sleep: physiopathology and treatment with L-dopa. Clin Neuropharmacol 1986;9(5):456–63.
22. *Akpinar S.* Treatment of restless legs syndrome with levodopa plus benserazide. Arch Neurol 1982;39(11):739.
23. *Allen RP.* Dopamine and iron in the pathophysiology of restless legs syndrome (RLS). Sleep Med 2004;5(4):385–91.
24. *Akpinar S.* Restless legs syndrome treatment with dopaminergic drugs. Clin Neuropharmacol 1987;10(1):69–79.
25. *Thorpy MJ.* New paradigms in the treatment of restless legs syndrome. Neurology 2005;64:28–33.
26. *Winkelman JW, Sethi KD, Kushida CA i sur.* Efficacy and safety of pramipexole in restless legs syndrome. Neurology 2006;67:1034–9.
27. *Ondo W.* Ropinirole for restless legs syndrome. Mov Disord 1999; 14(1):138–40.
28. *Saletu M, Anderer P, Saletu B i sur.* Sleep laboratory studies in restless legs syndrome patients as compared with normals and acute effects of ropinirole. Neuropsychobiology 2000;41(4):190–9.
29. *Stiasny K, Wetter TC, Trenkwalder C, Oertel WH.* Restless legs syndrome and its treatment by dopamine agonists. Parkinsonism Relat Disord 2000;7(1):21–5.
30. *Stiasny K, Robbecke J, Schuler P, Oertel WH.* Treatment of idiopathic restless legs syndrome (RLS) with the D2-agonist cabergoline, an open clinical trial. Sleep 2000;23(3):349–54.
31. *Oertel WH, Benes H, Bodenschatz R i sur.* Efficacy of cabergoline in restless legs syndrome. Neurology 2006;67:1040–6.
32. *Walters AS, Wagner ML, Hening WA i sur.* Successful treatment of the idiopatic restless legs syndrome in a randomized double-blind trial of oxycodone versus placebo. Sleep 1993;16(4):327–32.
33. *Garcia-Borreguero D, Larrosa O, de la Llave Y, Verger K, Masramon X, Hernandez G.* Treatment of restless legs syndrome with gabapentin: a double-blind, cross-over study. Neurology 2002;59(10):1573–9.
34. *Kovacevic-Ristanovic R, Cartwright RD, Lloyd S.* Nonpharmacologic treatment of periodic leg movements in sleep. Arch Phys Med Rehabil 1991;72(6):385–9.

PERINATALNA ZAŠTITA U HRVATSKOJ
Jučer, danas, sutra

PERINATAL CARE IN CROATIA
Yesterday, today, tomorrow

ANTE DRAŽANČIĆ, URELIJA RODIN, BORIS FILIPOVIĆ-GRČIĆ*

Deskriptori: Perinatalna zaštita – statistički podaci; Dojenački mortalitet – trend; Maternalni mortalitet – trend; Hrvatska

Sažetak. Prikazani su pokazatelji perinatalne zaštite u Hrvatskoj te njezine odrednice. Maternalni je mortalitet nizak, manji je od 10/100.000, na razini je razvijenih zemalja. Perinatalni mortalitet nakon stagnacije od oko 9,0‰ od 1990. do 2000. godine, smanjuje se za ukupno perinatalno umrle na 7,8‰, a za umrle ≥1000 grama odnosno ≥28 tjedana na 5,8‰. Fetalni mortalitet dalje stagnira, na oko 4,0‰, a rani neonatalni mortalitet se od 4,0 do 5,0‰ smanjuje na 1,9‰. Analizirane su odrednice perinatalne zaštite i mortaliteta. Nedonošenost i rađanje djece niske (4–5%), vrlo niske (oko 0,6%) i izrazito niske (oko 0,4%) porodne težine na razini je razvijenih zemalja. Antenatalna skrb je u stalnom poboljšanju: povećava se broj pregleda, na više od 8,1 pregleda po trudnoći i na više od 50% njih s 9 i više pregleda; prosječni broj pregleda ultrazvukom popeo se na 3,97 po trudnici, njih 59% ima 4 ili više pregleda po trudnoći; te vrijednosti zaostaju za vrijednostima zemalja s vrlo niskim mortalitetom. U vođenju poroda u stalnom je porastu broj poroda dovršenih carskim rezom, na 15,5%. U neonatalnoj je skrbi u posljednjih 10 godina stalno nizak rani neonatalni mortalitet djece ≥2500 g, znatno je snižen u djece 1000–1499 i 1500–2499 g, ali je nedovoljno sniženje u skupini 500–999 g. Izrazit je manjak neonatološke opreme i supspecijalista neonatologa, posebice u 6 postojećih jedinica intenzivnoga neonatalnog liječenja (JINT). Regionalna organizacija perinatalne zaštite provodi se voluntaristički, nije institucionalizirana. U rodilištima III. razine, s JINT rođeno je 2004. godine 67,7% od sve djece <1500 g i 73,4% živorođene djece. Analizirani su uzroci i regionalne razlike perinatalnog mortaliteta. Da bi se u budućnosti nastavio pozitivni trend smanjenja i postizanje stopa izrazito niskog perinatalnog mortaliteta (<5,0‰), potrebna je institucionalizacija regionalnog ustroja perinatalne zaštite, funkcioniranje JINT s dovoljnom opremom i daljnja edukacija supspecijalista iz neonatalne i materno-fetalne medicine.

Descriptors: Perinatal care – statistics and numerical data; Infant mortality – trends; Maternal mortality – trends; Croatia

Summary. The indicators and determinants of perinatal care in Croatia are presented. The maternal mortality is low, less than 10/100.000, at a level of developed countries. The perinatal mortality, following stagnation during 10 years at a level of around 9.0‰, since 2001 started to decrease for all perinatally dead up to the rate of 7.8‰, and for those ≥1000 grams or ≥27 weeks up to 5.8‰. The fetal mortality continues to be stagnant at a rate of about 4.0‰, while the early neonatal mortality continues to decrease up to the rate of 1.9‰. The determinants of perinatal care and mortality are analyzed. The pre-term deliveries and the births of low birthweight infants (4–6%), of very low birthweight infants (0.6%) and of extremely low birthweight infants (0.4%) are at the level of developed countries. The antenatal care is continuously improving: the average number of antenatal visits increased to 8.1, over 50% of pregnant patients had 9 or more visits; the average number of ultrasound examinations increased to 3.97, 59% of them had 4 or more US examinations; these values do not correspond to the values in very developed countries with very low perinatal mortality. The rate of Cesarean sections increased to 15.5%. In neonatal care during last 10 years the early mortality of infants ≥2500 grams was continuously low , the early mortality of infants 1000–1499 grams and of 1500–2499 grams is remarkably decreased, but the decrease in those of 500–999 grams was not substantial. In neonatal care the lack of equipment and of specialists neonatologists, especially in NICU-s is registered. Regional organization of perinatal care is voluntary, it is not legally instituted. During 2004, 67.7% of all infants and 73.4% of live-born infants with birthweight <1500 grams in the 3rd level materity wards with NICU were delivered. The causes and regional differences in perinatal mortality are analyzed. With the aim to continue in the future the positive trend, and to achieve a very low perinatal mortality (<5.0‰), regional organization of perinatal care, functioning of NICU with adequate equipment, and further education of specialists in neonatology and fetal-maternal medicine should be institutionally established.

Liječ Vjesn 2007;129:87–99

Prije 15 godina objavili smo u Liječničkom vjesniku[1] članak o perinatalnoj zaštiti u Hrvatskoj. Tada smo prikazali kako je perinatalni mortalitet (PNM) trajno smanjivan, od 38,6‰ 1950.–54. godine na 10,9‰ 1989. godine. Te je godine PNM bio na granici niskoga mortaliteta, uzevši stopu od 10,0‰ kao graničnu vrijednost niskoga i osrednjeg mortaliteta. Te 1989. godine je karakteristika perinatalnog po-

* **Klinika za ženske bolesti i porode, Medicinski fakultet u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Ante Dražančić, dr. med.), **Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb** (mr. sc. Urelija Rodin, dr. med.), **Klinika za dječje bolesti Rebro, Medicinski fakultet u Zagrebu, KBC Zagreb** (dr. sc. Boris Filipović-Grčić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. A. Dražančić, Jakova Gotovca 7, 10 000 Zagreb. E-mail: ante.drazancic@zg.t-com.hr

Primljeno 21. lipnja 2006., prihvaćeno 17. listopada 2006.

mora bila da je bilo područja Hrvatske (bivše »zajednice općina«) s izrazito niskim (Karlovac 3,0‰, Lika 4,8‰), ali i onih s većim brojem poroda i s višim mortalitetom: Slavonija 14,6‰, Bjelovar 14,2‰ i Dalmacija 14,5‰. Je li se, od osnutka hrvatske države, tijekom Domovinskog rata, i nakon njega, stanje promijenilo? Koje su se odrednice perinatalnog mortaliteta i perinatalne zaštite promijenile?

Dva su standardna pokazatelja perinatalne zaštite: 1) Maternalni mortalitet i 2) Perinatalni mortalitet. Ta dva pokazatelja, umiranje majki te djece u trudnoći, porodu i babinju determinirani su s nekoliko odrednica perinatalne skrbi: 1) Socijalno-ekonomske prilike pučanstva; 2) Nedonošenost; 3) Antenatalna skrb; 4) Vođenje poroda; 5) Neonatalna skrb. Usko povezani sa spomenutim odrednicama su 6) Ustroj sustava perinatalne zaštite, uključujući informacijski sustav, koji omogućuje brzu informaciju o perinatalnim zbivanjima. Razmotrimo kakvi su u nas, posebice zadnjih 15 godina, pokazatelji i odrednice perinatalne zaštite.

Pokazatelji perinatalne zaštite

Maternalni mortalitet

Maternalni mortalitet općenito je u proteklom 20. stoljeću značajno smanjen.[2] Krajem 19. i početkom 20. stoljeća u europskim je zemljama iznosio 500–1000/100.000 poroda, 30-ih godina oko 350, 50-ih godina oko 100, da bi se tek 60-ih godina smanjio na oko 28/100.000 poroda. U 2000. godini je prosjek za 52 europske zemlje iznosio 19,2, a za Europsku uniju 5,7/100.000 poroda. U zemljama u razvoju je nažalost maternalni mortalitet još uvijek visok: u razdoblju 1980.–1985. godine u Africi je bio iznad 600, u Aziji iznad 400 i u Latinskoj Americi s Karibima 300/100.000 poroda.

Za Hrvatsku je procjena maternalnog mortaliteta za 1915.–1917. godinu oko 550/100.000.[2,3] Točna evidencija vodi se od 1950. godine: godine 1954. maternalni je mortalitet bio 168/100.000. Vrijednosti od 1960. godine prikazane su na slici 1: od 1980. godine vrijednosti se kreću oko 10/100.000 poroda, što je na razini srednjeuropskih zemalja. Od 59 umrlih žena uzrok je u 25,4% bio iskrvarenje i u 25,4% tromboembolijska bolest.

Perinatalni mortalitet

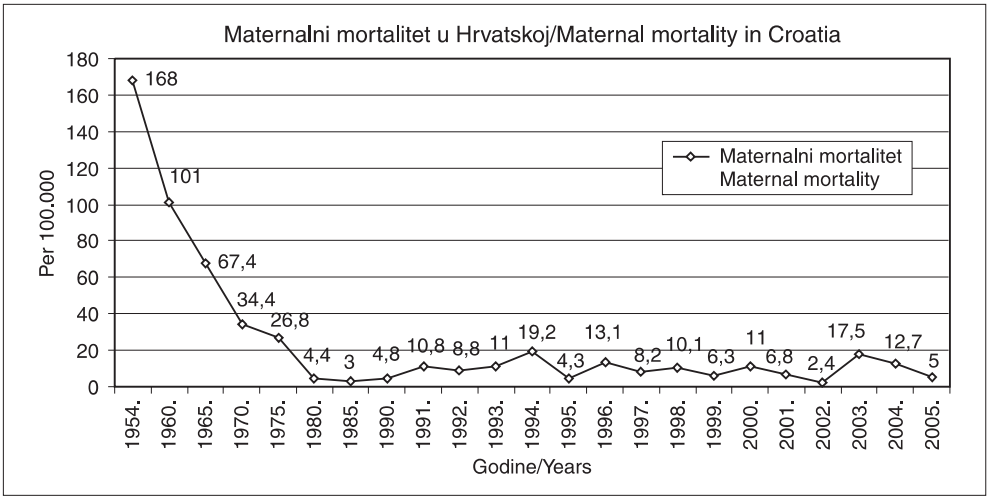
Klasifikacija perinatalnog mortaliteta u visoki, srednji i niski vremenom se mijenja. Na primjer, vrijednosti pomora manje od 20,0‰ su 1970. godine bile niske, a danas su visoke. Žiga Švarc,[4] pišući o dojenačkom pomoru, citira Wasserfuhra kako su mrtvorođenost iznad 3,75% (37,5‰) i dojenački pomor iznad 19,0% (190‰) »osobito« visoki pomor. Danas se ta granica može postaviti na 10‰. Prema podatcima perinatalnog pomora u Europi i svijetu vrijednosti danas klasificiramo:

– vrlo visoki > 20,0‰
– visoki 15,1–20,0‰
– osrednji 10,1–15,0‰
– niski 5,1–10,0‰
– vrlo niski ≤5,0‰.

Perinatalni mortalitet (PNM) službeno se evidentira i prikazuje u publikacijama SZO tek od 70-ih godina 20. stoljeća. Prije toga, pa tako i krajem 19. stoljeća te početkom 20. stoljeća PNM se može izračunati iz zbroja mrtvorođene djece i dojenačkog mortaliteta prvih sedam dana života (RNM – rani neonatalni mortalitet).

Prije jednog stoljeća, ili i nešto više, fetalni, rani neonatalni i perinatalni mortalitet bili su vrlo visoki. U Zagrebu je, prema Švarcu[4] za razdoblje 1890.–1901. *mrtvorođenost* (FM, fetalni mortalitet) bila 58,1‰, a prema Zoričiću[5] u 19 gradova »Hrvatske i Slavonije« (bez Ivanića i Karlobaga) 42,3‰. U isto vrijeme Švarc navodi za Njemačku 39‰, Francusku 44‰, Austriju 26‰, Belgiju 39‰ te za Švicarsku 38,5‰. Istodobno je u Zagrebu *dojenačka smrtnost* (do konca prve godine života) bila 207,7‰.[4] U to je vrijeme prvih sedam dana života umiralo oko 55% sve umrle dojenčadi (umrle do kraja 1. godine života).[3] Iz Švarcovih brojeva[4] se vidi da se mrtvorođenost 1890.–1901. kretala između 38,4‰ i 85,5‰, a dojenačka smrtnost između 148,3‰ i 258,3‰. Može se pretpostaviti da se PNM tih godina kretao između najmanje 154‰ 1895. godine i najviše 222‰ 1892. godine. Za cijelo razdoblje 1890.–1901. FM je bio 58,1 i RNM oko 113‰, odnosno PNM oko 170‰.

Podatci Mikića[3] su slični. Zbrajajući podatke o mrtvorođenima i rano neonatalno umrlima, vidimo (tablica 1.) da je fetalni pomor 1890.–1901. godine iznosio 59‰, u sljedeća dva razdoblja 56‰ i tek 1930–1933. se smanjuje na 43‰. U približnim razdobljima je rani neonatalni mortalitet bio 55‰ do 39‰, tako da je perinatalni pomor u zadnjem desetljeću 19. stoljeća bio oko 114‰, u prva dva desetljeća 20. stoljeća 93‰ i 98‰ te se tek u četvrtom desetljeću smanjuje na 82‰. Zoričić[5] za 19 gradova »Hrvatske i Slavonije« za 5.866 ukupno rođenih nalazi 248 (42,3‰) mrtvorođenih. Vrlo visoke vrijednosti ranog neonatalnog i do-



Slika 1. *Maternalni mortalitet u Hrvatskoj 1954.– 2005. godine*
Figure 1. *Maternal mortality in Croatia in the years 1954–2005*

Tablica 1. *Fetalni, rani neonatalni i perinatalni mortalitet u Zagrebu 1890.–1933. godine*[3]
Table 1. *Fetal, early neonatal, and perinatal mortality in Zagreb in the years 1890–1933*[3]

Mrtvorođeni na 1000 Stillborns per 1000		Umrli prvih 7 dana na 1000 Early neonatal deaths per 1000		Perinatalno umrli na 1000 Perinatally dead per 1000	
1890.–1891.	59	1889.–1902.	55	1890.–1902.	114
1902.–1910.	56	1903.–1913.	37	1902.–1913.	93
1919.–1922.	56	1919.–1922.	42	1919.–1922.	98
1930.–1933.	43	1929.–1932.	39	1930.–1933.	82

jenačkog pomora zabilježene su i u drugim gradovima izvan Hrvatske. U Beču[3] je npr. rani neonatalni pomor 1927.–1930. godine iznosio 47,0‰, a prema podatcima više autora[4–6] prosuđuje se[7] za početak 20. stoljeća u Austriji, Njemačkoj te u Engleskoj i Walesu perinatalni mortalitet od oko 90‰, od toga po pola se odnosi na fetalni i rani neonatalni mortalitet.

Pedesetih godina 20. stoljeća perinatalni je mortalitet u Hrvatskoj i europskim zemljama još uvijek bio 40–50‰, da bi se tek 70-ih godina smanjio na oko 20‰.[7,9] U zemljama u razvoju još je uvijek visok. Prema izračunima WHO za razdoblje oko 1995. godine,[10] prosudba prosjeka perinatalnog mortaliteta za Afriku je 75‰, za Aziju 53‰ i za Latinsku Ameriku i Karibe 39‰, uz istodobne stope za Sjevernu Ameriku 9‰ i za Europu 13‰.

PNM u Hrvatskoj i nekim europskim zemljama 1976., 1984. i 1999.–2003. prikazan je na tablici 2. Iz tablice se vidi trajno sniženje PNM-a u svim zemljama. U Europi (sve 52 zemlje) postupno je snižen do 1999. godine i od tada stagnira. U Europskoj uniji je od 1991. godine mortalitet nizak. Najniže su vrijednosti u Švedskoj: niske vrijednosti već od 1976., a vrlo niske od 1991. godine. Niski mortalitet je u Njemačkoj i Austriji od 1985. godine, a u Portugalu od 1999. godine. U Portugalu je izvanredan pad pomora od 1976. do 1999. godine. Britanija je među zemljama EU konstantno slabija, ne uspijeva smanjiti PNM na manje od 8,0‰. Stopa pomora u srednjoeuropskim i istočnoeuropskim zemljama (CEE) za oko polovice je viša od one u EU. U toj skupini ima zemalja s izrazito niskim perinatalnim pomorom (Češka, Slovenija) i zemalja s višim pomorom (Rumunjska). Mađarska je nakon 1999. godine pomor izvanredno snizila. U zemljama nastalim raspadom Sovjetskog Saveza (NIS) prosjek je dvostruki od onoga u zemljama EU i za pola viši od CEE zemalja. Unutar te grupacije postoje izrazite razlike, npr. između Letonije i Kazahstana.

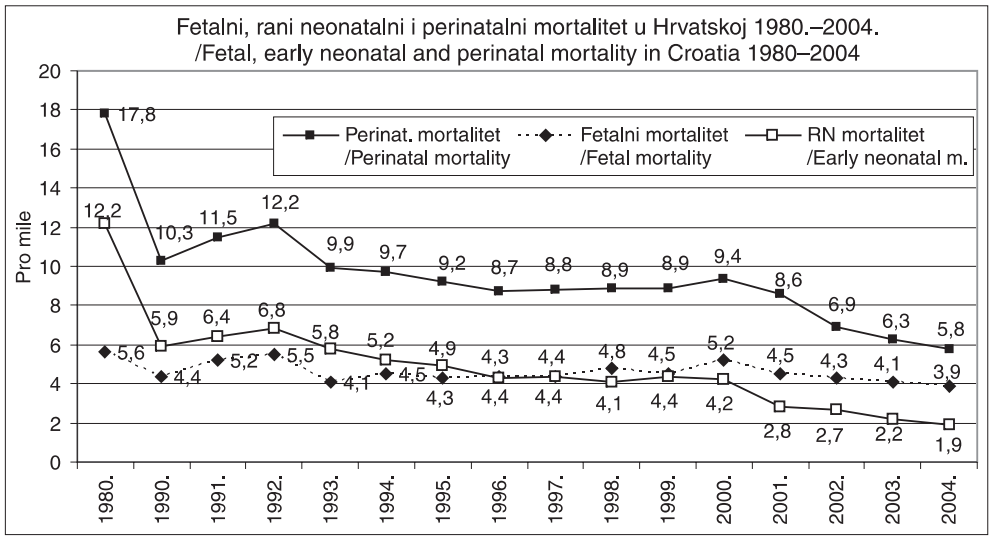
Vrijednosti perinatalnog pomora u Hrvatskoj, kao i njegovih sastavnica fetalnog i ranog neonatalnog pomora, prikazane su na slici 2. Iz slike se vidi izrazito smanjenje PNM-a od 1980. na 1990. godinu (od 17,8‰ na 10,3‰, godišnje oko 0,8‰). U 1991. i 1992. godini, za vrijeme najtežih ratnih godina, PNM se povisuje, 1993. godine vraća se na prethodnu razinu i zatim ostaje na istoj razini sve do 2000. godine. Nakon toga, sljedeće četiri godine se trajno snizuje, na 5,8‰ u 2004. godini. Valja spomenuti inverziju fetalnog i ranoga neonatalnog pomora. FM je od 1950. godine sve do danas bez većih promjena. Do 1992. godine je između 5,0‰ i 5,6‰, a od 1993. godine stalno stagnira na stopi od 4,9‰ do 4,1‰; jedino je 2004. godine manji od 4,0‰. RNM je do 1996. godine bio viši od FM. U 1950. godini je RNM bio više nego dvostruko veći, naglo se smanjuje do 2000. godine (na 5,9‰), u ratu 2002. povisuje se na 6,8‰ i zatim kontinuirano i polako smanjuje na »samo« 1,9‰ u 2004. godini.

Spomenute vrijednosti perinatalnog pomora prikazane na slici 2. odnose se na »standardni pomor«, kakav se prikazuje u izvješćima Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) za međunarodnu usporedbu. Prema preporukama WHO u stati-

Tablica 2. *Perinatalni pomor u nekim zemljama. Standardne vrijednosti za djecu >27 tjedana odnosno ≥1000 grama težine*
Table 2. *Perinatal mortality in some countries. Standard values for infants >27 weeks and ≥1000 grams birthweight*

Zemlja/Country	1976.	1985.	1990.	1995.	2000.	2001.	2002.	2003.	2004.
Europa/Europe		14,79	12,76	10,7	8,99	8,87	8,78	8,50	8,52
E.U.		9,85	7,65	6,7	6,61	6,54	6,65	6,45	6,42
Švedska/Sweden	10,7	7,0	5,0	4,4	4,68	4,49	3,96	3,87	4,99
Njemačka/Germany	16,0*	6,8*	6,0	4,6	6,07	5,94	5,85	5,91	5,89
Austrija/Austria	18,4	8,0	5,8	6,9	3,87	3,55	3,43	3,61	3,20
Velika Britanija/Great Britain	17,8	9,9	8,2	8,8	8,15	8,02	8,28	8,48	.....
Portugal	22,4	13,9	12,5	7,2	5,20	4,88	7,75	6.15	.....
CEE		14,66	13,47	12,0	9,91	9,60	9,64	.....	.....
Hrvatska/Croatia	17,7	15,0	11,5	9,2	9,37	7,26	7,01	6,35	5,79
Češka/Czech Republic	19,9*	9,9*	8,3	5,0	4,01	3,78	3,97	3,65	3,58
Mađarska/Hungary	29,7 (1980)	18,9	14,2	9,0	5,74	5,70	5,38	5,34	4,80
Slovenija/Slovenia	14,8	12,2	8,5	5,9	4,09	4,54	5,15	4,34	4,16
Rumunjska/Romania	15,2	13,9	12,3	12,5	12,10	11,77	11,76	11,79	12,24
NIS			17,32	14,7	11,95*	11,71	11,35	10,84	10,9
Letonija/Lithuania	.....	.....	10,1	10,0	8,27	5,72	5,59	5,40	.....
Rusija/Russia	.....	17,8	17,10	14,7	11,97	11,70	10,97	10,33	.....
Kazahstan/Kazakhstan	.....	.....	.....	17,3	15,99	15,46	15,16	14,25	.....
USA	15,7	13,5	7,4	10	7,1	7,0	6,9	6,9	.....
Kanada/Canada	13,9	9,3	7,7	10	6,0	6,2	.....	.....	.....
Japan	14,8	8,7	5,4	5	3,8	.....	3,7	.....	.....

Izvor podataka – Data source: Health for all, WHO Europe, European HFA Database, Copenhagen: June 2005; For USA: CDC Vital Statistics, 2005; For Canada: Statistics Canada. Canadian Vital Statistics Data Base. March 2006; For Japan: Maternal and Child Health Statistics. Japanese Nurse Association. 2006. CEE: Central and East European States; NIS: New Independent States from former Soviet Union. Since 2000 12 countries of Commonwealth of Independent States; *Do 1999. Savezna Republika Njemačka odnosno ČSSR – Up to 1999 Federal Republic of Germany and Czechoslovakia



Slika 2. *Fetalni, rani neonatalni i perinatalni mortalitet u Hrvatskoj 1980.–2004. godine.*
Figure 2. *Fetal, early neonatal, and perinatal mortality in Croatia in the years 1980–2004*

Tablica 3. *Perinatalni pomor u Hrvatskoj po težinskim skupinama u tri razdoblja: 1981.–85., 1994.–95. i 2003.–04.*
Table 3. *Perinatal mortality in Croatia in relation to birthweight in three periods: 1981–84, 1994–95 and 2003–04.*

Godine Years	Novorođenčad Newborns	Mortalitet u ‰ po porodnoj težini – Mortality in ‰ in relation to birthweight					
		500–999	1000–1499	1500–2499	≥2500	Svi–All ≥1000	Svi–All ≥500
1981.–1985.	272.164	930	600	147	6,6	16,6	20,8
1994.–1995.	93.469	768	407	86	5,5	9,7	13,2
2003.–2004.	80.808	720	270	40	2,6	6,1	9,1

Tablica 4. *Rani neonatalni pomor u Hrvatskoj po težinskim skupinama u tri razdoblja: 1981.–85., 1994.–95. i 2003.–04.*
Table 4. *Early neonatal mortality in Croatia in relation to birthweight in three periods: 1981–84, 1994–95 and 2003–04.*

Godine Years	Živorođeni Live-borns	Mortalitet u ‰ po porodnoj težini – Mortality in ‰ in relation to birthweight					
		500–999	1000–1499	1500–2499	≥2500	Svi–All ≥1000	Svi–All ≥500
1981–1985	243.838	876	496	83,9	3,0	9,7	≈13,6
1994–1995	92.743	596	248	35,7	1,1	3,9	5,4
2003–2004	80.209	570	112	14,2	0,96	2,1	3,6

stička izvješća trebaju biti uključeni svi fetusi i novorođenčad ≥500 grama odnosno ≥22 navršena tjedna trudnoće, bez obzira na to jesu li mrtvorođeni ili živorođeni. Preporučuje se takvo uključivanje u nacionalne statistike radi potpunijeg i točnijeg izvješćivanja. Za međunarodnu usporedbu, za bazu podataka »Zdravlje za sve« WHO, daju se podatci za mrtvorođene i živorođene ≥1000 grama težine. Ova metodološka promjena u izvješćivanju o perinatalno umrlima, u odnosu na razdoblje prije 2001. godine dijelom utječe na smanjenje stope perinatalne smrtnosti u Hrvatskoj.

Već 20 godina se u našim ustanovama obrađuju podatci za svu djecu iznad 22. tjedna odnosno iznad 500 g. Na tablicama 3. i 4. prikazan je perinatalni i rani neonatalni pomor Hrvatske u tri razdoblja za pojedine težinske skupine. Uzeti su petogodišnje razdoblje 1981.–1985. godine te zatim dva dvogodišnja razdoblja, 1994.–1995. i 2003.–2004. godine, s razmakom od oko osam godina, da bi se izbjegle pogreške manjih brojeva.

Iz tablice 3. se vidi izrazito smanjenje perinatalnog pomora u sve djece >500 i >1000 grama te u svim težinskim skupinama, osim one 500–999 g; u toj skupini nema izrazitijeg smanjenja iz drugog u treće razdoblje.

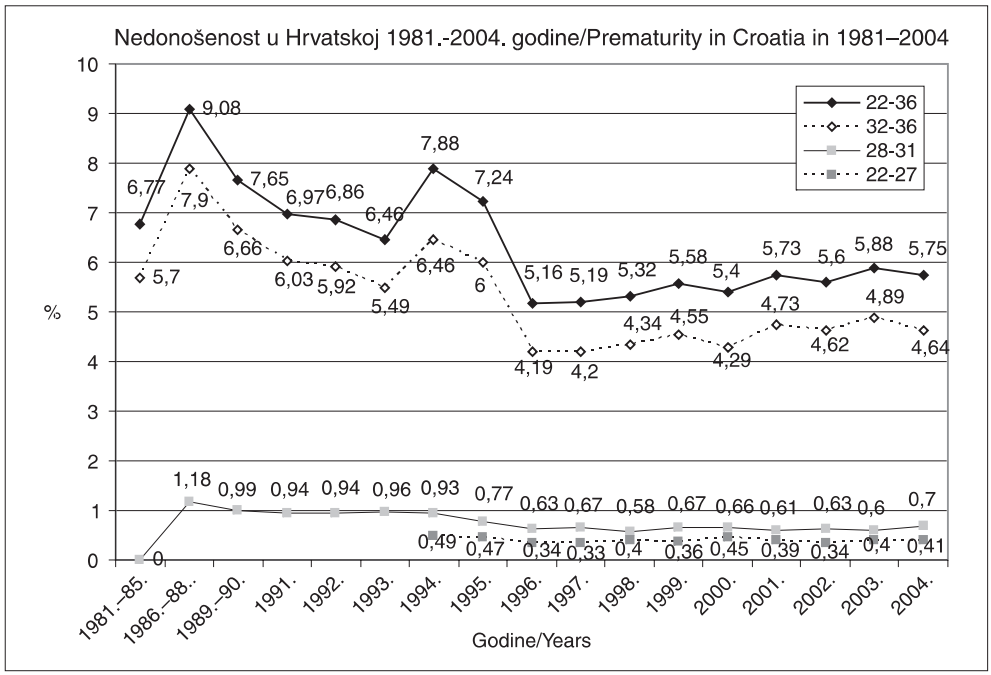
Rani neonatalni pomor prikazan je na tablici 4. Vidi se vrlo izraženo smanjenje ranoga neonatalnog pomora iz prvog u drugo razdoblje, za sve težinske skupine. Od drugog u treće razdoblje izostaje smanjenje pomora u skupini 500–999 g i manje smanjenje u skupini ≥2500 grama.

Odrednice perinatalne zaštite

Nedonošenost i djeca niske porodne težine

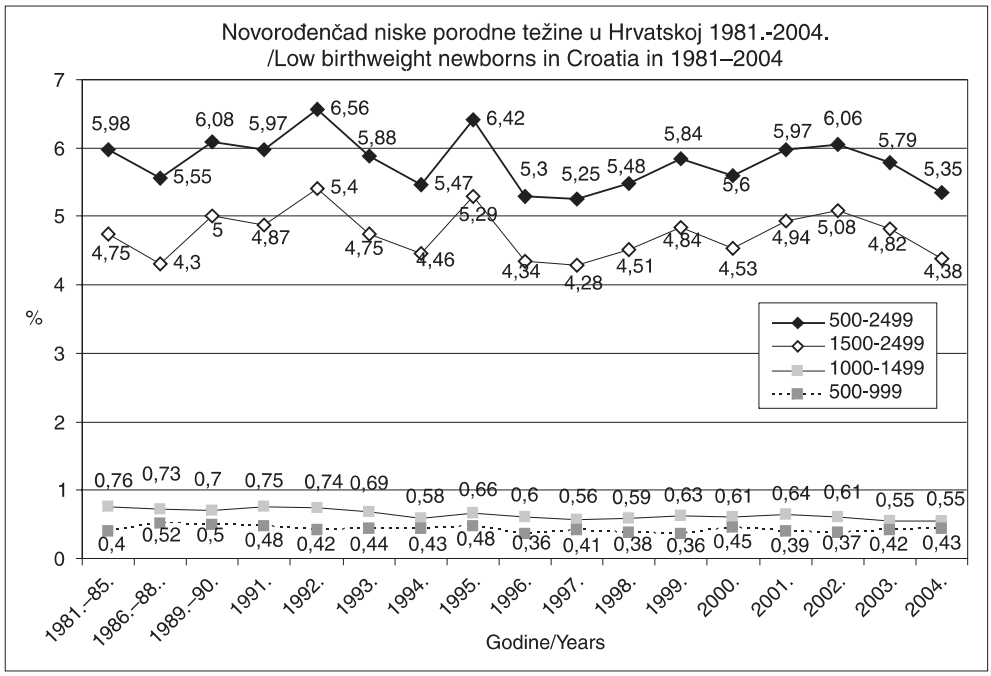
Na slici 3. prikazana je za razdoblje 1981.–85. do 2004. učestalost nedonošenosti u Hrvatskoj po trajanju trudnoće (gestacijskoj dobi); za ta razdoblja imamo podatke skupljene na savjetovanjima o perinatalnom mortalitetu Hrvatske. Iz slike se vidi da je učestalost *svih nedonošenih* (22–36 tjedana) bila nešto viša do 1995. godine, a od 1996. se stalno kreće od 5,16% do 5,88%. Krivulju vjerno prati stopa rođenih s 32–36 tjedana, jer je najveći broj nedonošenih te gestacijske dobi. Stopa *vrlo rane nedonoščadi* 28–31 tjedna je do 1994. godine bila oko 1,0%, a od 1996. godine je stalno manja od 0,7%. Stopa *izrazito rane nedonoščadi* (22–27 tjedana) od 1994., od kada je registriramo, stalno je manja od 0,5%, a od 1996. manja od 0,4%. Zajednička učestalost djece vrlo niske i izrazito niske dobi je od 1996. godine 1,0%, sa zanemarivim odstupanjima.

Učestalost rađanja djece *niske porodne težine*, one manje od 2500 grama, prikazana je na slici 4. Sva djeca niske porodne težine (<2500 g) ne prelaze od 1996. godine 6% svih rođenih, učestalost se kreće od 5,25% do 6,06%. Krivulju



Slika 3. *Nedonošenost u Hrvatskoj 1981.–2004. godine*

Figure 3. *Prematurity in Croatia in the years 1981–2004*



Slika 4. *Novorođenčad niske, vrlo niske i izrazito niske porodne težine u Hrvatskoj 1981.–2004. godine*

Figure 4. *Low birthweight, very low birthweight and extremely low birthweight newborns in Croatia in the years 1981–2004*

sve djece vjerno prati krivulja djece 1500–2499 g, jer ova čine oko pet šestina sve djece niske porodne težine. Stopa rađanja djece *vrlo niske porodne težine* (1000–1499) bila je prije 1994. oko 0,7%, a od 1996. je stalno blizu 0,6%. Djece *izrazito niske težine* (500–999 g) stalno je manje od 0,5%, od 1996. oko 0,4%.

Nedonošena djeca odnosno djeca niske porodne težine vrlo su značajna u perinatalnom mortalitetu. Premda čine 5–6% novorođenačke populacije, ona sudjeluju s oko 70% u perinatalno i rano neonatalno umrlima. U 2004. godini[11] je od ukupno 370-ero *perinatalno umrle* djece gestacijske dobi >22 tjedna bilo 115-ero (30,0%) djece s 22–27 tjedana, 64 djeteta (16,7%) s 28–31 tjedan, 99-ero djece (23,9%) s 32–36 tjedana; ukupno je bilo 278-ero (75,1%) nedonošene djece. Slično je bilo i po porodnoj težini: od 353 perinatalno umrla djeteta bilo je 260-ero (73,7%) djece rođene s težinom 500–2499 grama. Od 139 *živorođenih i rano neonatalno umrlih* bilo je 109 (78,4%) dobi 22–36 tjedana. Po težinskim skupinama od 137-ero umrle živorođene djece bilo je 101 dijete (73,7%) porodne težine 500–2599 g. Vrlo slične proporcije nalazimo već godinama. Na primjer od 718-ero rano neonatalno umrle djece u razdoblju 1991.–1993. godine[17] bilo ih je 196 (21,4%) težine 500–999 g, 261 (28,6%) težine 1000–1499 g i 259 (28,3%) težine 1500–2499 g, ukupno 716 ili 78,3% <2500 g.

Vrijednosti postignute 2004. godine svrstavaju Hrvatsku u nisko mortalitetne zemlje. Na koji je način to postignuto i što treba dalje raditi?

Antenatalna skrb

Suvremena antenatalna skrb sastoji se od mnogo postupaka tijekom trudnoće: uzimanje dobre anamneze s probirom čimbenika rizika, klinički pregledi, ultrazvučni pregledi, laboratorijske pretrage, probir (laboratorijski i ultrazvučni) prirođenih anomalija itd. Antenatalna skrb, kao rutinski pregled(i) u trudnoći, uvedena je tek tridesetih godina 20. stoljeća.[12] U nas počinje četrdesetih godina osnivanjem dispanzera za žene i trudnice,[13] u njima se bez plaćanja obavljaju pregledi svih trudnica. U početku je cilj antenatalne skrbi bio uopće dovesti trudnicu na pregled, broj od 5 do 6 pregleda je smatran dovoljnim.

Postoji više indikatora antenatalne skrbi: osim broja pregleda to su broj pregleda ultrazvukom, zbroj bodova prema Virginiji Apgar, acidobazni status, pojava hipoksično-ishemične encefalopatije novorođenčadi te i kasnije neurorazvojne smetnje djece. Butler i Bonham[14] prvi su pokazali ovisnost perinatalnog pomora o broju pregleda u trudnoći: pokazali su da je u ono vrijeme u trudnica bez pregleda tijekom trudnoće pomor bio 16,6% (postotaka, *sic!*), s jednim pregledom 13,6%, s dva 12,5%, s tri do četiri 10,5%, s 5–9 pregleda 4,2%, s 10–14 pregleda 2,2% i s 15–19 pregleda 1,9%. Mi smo[15] to potvrdili na uzorku od 5.307 trudnica Klinike za ženske bolesti i porode u Zagrebu 1981. godine i ponovno 1990. godine na uzorku od 36.855 trudnoća (tablica 5.). Našli smo[15,16] statistički visoko signifikantnu ovisnost perinatalnog pomora i rađanja djece vrlo niske porodne težine o broju pregleda tijekom trudnoće: u trudnica s 0–2 pregleda je pomor bio 37,5‰, u onih s 3–5 pregleda 16,9‰, sa 6–8 pregleda 11,5‰ te s ≥9 pregleda samo 5,0‰.

Prikazat ćemo podatke o broju kliničkih i ultrazvučnih pregleda u trudnoći, koje sustavno skupljamo od 1981. odnosno od 1999. godine na temelju anketnih listića iz svakog od 36 rodilišta u Hrvatskoj.

Na tablici 6. prikazane su trudnice po broju *kliničkih pregleda* tijekom trudnoće. Vidi se smanjenje postotka trudnica bez pregleda, s 1–2 i s 3–5 pregleda, na račun povišenja postotka trudnica s ≥9 pregleda. Još je uvijek oko 4% trudnica bez pregleda ili sa samo 1–2 pregleda. Postotak trudnica s ≥9 pregleda grafički je prikazan i na slici 5. Valja naglasiti da je jači porast, na ≥9 pregleda zabilježen od 2000. godine, kad počinje znatnije smanjenje perinatalnoga mortaliteta.

Na tablici 7. prikazan je postotak trudnica po broju *ultrazvučnih pregleda*. Za 1985. godinu imamo podatak je li trudnica bila pregledana: 24,1% trudnica nije bilo ultrazvučno pregledano, a 75,9% njih bilo je pregledano jedan ili više puta. Od 1999. godine više-manje je stalan postotak trudnica bez pregleda, oko 2%. Smanjuje se broj trudnica s jednim i s dva ultrazvučna pregleda, postotak njih s tri pregleda ostaje približno isti, a povisuje se broj trudnica s ≥4 pregleda, što je prikazano i na slici 6.

Povećanje broja ultrazvučnih pregleda prati i povećanje broja aparata u ginekološko-porodničkim ustanovama.[17,18] Godine 1972. je samo 12% bolničkih ustanova posjedovalo ultrazvučni aparat. Taj se broj 1980. povećao na 80%, 1990. na 97% i 1999. na 100%. U 2003. godini su na ginekološkim odjelima i u izvanbolničkim rodilištima bila 74 aparata, koliko ih je i potrebno. Ipak, od 74 aparata njih 34% je u uporabi 5–10 godina i 30% dulje od 10 godina.

Vođenje poroda

Mnogo je postupaka u suvremenom vođenju poroda: pojačavanje i regulacija trudova trajnom iv. infuzijom oksitocina i preparatima prostaglandina, primjena spazmoanalgetika i epiduralne anestezije, nadzor čeda kardiotokografskim zapisom i fetalnom pH-metrijom, proširenje indikacija za carski rez. Tomu valja pridodati veću mogućnost nadoknade krvi i sve bolje mogućnosti antibiotske terapije. Vjerojatno

Tablica 5. *Perinatalni pomor i nedonoščad u odnosu na broj antenatalnih pregleda u 36.855 rodilja*[16]
Table 5. *Perinatal mortality and preterm deliveries in relation to number of antenatal visits in 36.855 pregnant patients*[16]

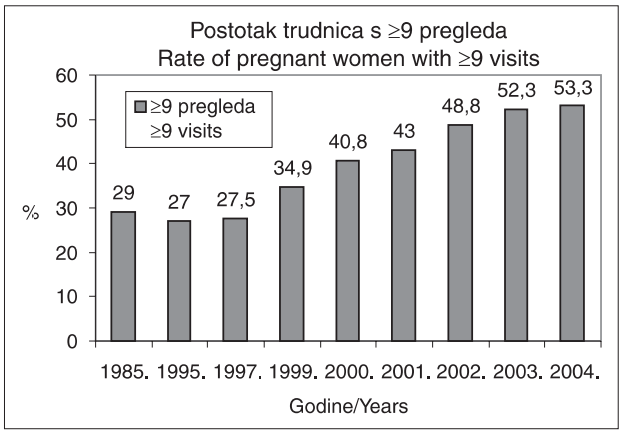
	Broj pregleda – Number of antenatal visits					
	0–2 n=3474	3–5 n=7618	6–8 n=10587	≥ 9 n=13293	Unknown n=1913	Total n=36855
Perinatalni pomor ‰	37,5[1]	16,9[1,2]	11,5[2,3]	5,0[3]	23,0	13,1
Perinatal mortality ‰	*(120)*	*(129)*	*(122)*	*(67)*	*(44)*	*(482)*
Nedonošenost 29–37 tjed. – %	20,9[4]	11,1[4,5]	8,2[5]	5,1	10,5	8,9
Preterm deliveries 29–37 wks – %	*(668)*	*(848)*	*(869)*	*(682)*	*(200)*	*(3267)*

U zagradama i kurzivom broj umrlih – In brackets and italics the number of dead
[1] $\chi^2 = 33,71$, p<0,0001; [2] $\chi^2 = 9,54$, p= 0,002; [3] $\chi^2 = 31,55$, p< 0,0001; [4] $\chi^2 = 132,57$, p<0,0001; [5] $\chi^2 = 48,31$, p< 0,0001

Tablica 6. *Trudnice po broju antenatalnih pregleda u Hrvatskoj 1981.–2004. godine*
Table 6. *Pregnant women in relation to the number of antenatal visits in Croatia 1981–2004.*

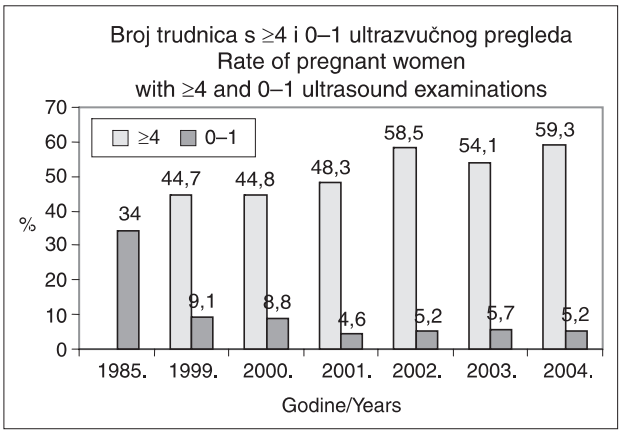
	Trudnice po broju pregleda u % – Pregnant patients' number of visits in %					
	0	1–2	3–5	6–8	≥9	Prosjek – Mean
1981.*	4,1	4,5	24,5	31,5	35,9	5,2
1985.	2,55	30,35		38,1	29,0	5,6
1995.	3,8	9,2	23,5	40,7	27,0	–
1997.	3,3	6,2	20,8	40,2	29,5	–
1999.	1,8	4,8	23,5	35,0	34,9	6,7
2000.	1,8	3,7	15,6	38,0	40,8	7,42
2001.	1,14	3,2	12,5	40,2	43,0	7,66
2002.	1,7	2,5	11,0	36,0	48,8	8,36
2003.	1,1	2,4	8,9	35,3	52,3	8,10
2004.	1,8	2,5	10,5	31,9	53,3	8,01

* Podatci za Kliniku za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb – Data for the Clinic of Gynecology & Obstetrics in KBC Zagreb.



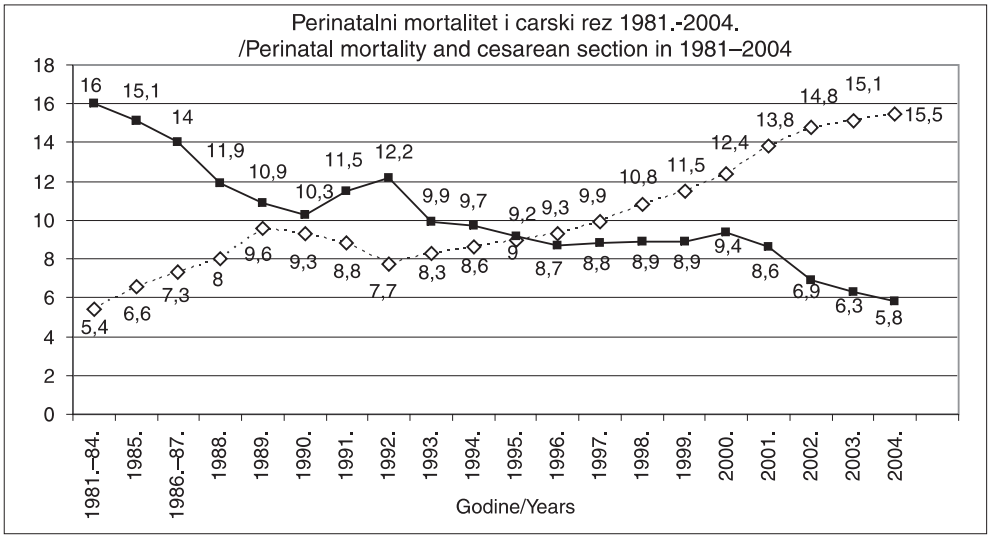
Slika 5. *Postotak trudnica u Hrvatskoj s 9 i više od 9 pregleda tijekom trudnoće*

Figure 5. *Rate of pregnant patients in Croatia with 9 or more visits during pregnancy*



Slika 6. *Postotak trudnica u Hrvatskoj s 0–1 i s 4 i više ultrazvučnih pregleda tijekom trudnoće*

Figure 6. *Rate of pregnant women in Croatia with 0–1 and with 4 or more ultrasound examinations during pregnancy*



Slika 7. *Perinatalni mortalitet i carski rez u Hrvatskoj 1981.–2004. godine*

Figure 7. *Perinatal mortality and Cesarean sections in Croatia in the years 1981–2004*

Tablica 7. *Trudnice po broju ultrazvučnih pregleda u Hrvatskoj 1985.–2004. godine*

Table 7. *Pregnant women in relation to the number of ultrasound examinations in Croatia 1985–2004*

		Trudnice po broju pregleda u % – Pregnant patients' number of examinations in %					
		0	1	2	3	≥4	Prosjek – Mean
1985.	n=53.086	24,1			75,9*		–
1999.	n=30.815	2,4	6,7	18,4	31,3	44,7	3,1
2000.	n=34.136	4,0	4,8	16,1	30,4	44,8	3,5
2001.	n=36.126	1,4	3,2	14,1	31,7	48,3	3,66
2002.	n=29.188	2,1	3,1	11,4	24,9	58,5	3,93
2003.	n=30.167	1,8	3,9	13,6	26,7	54,1	3,81
2004.	n=33.937	2,0	3,2	8,4	27,1	59,3	3,97

* Postotak svih pregledanih ultrazvukom – Percentage of all examined by ultrasound

je najvažnija novina u vođenju poroda primjena kardiotokografije. U hrvatskim rodilištima[17,18] su 1972. godine bila samo četiri CTG aparata, 1980. godine ih ima 80% rodilišta i 1988. već 96% od 28 bolničkih rodilišta. Godine 2003. sva rodilišta imaju CTG aparate, ima ih u uporabi 154, čak i više od potreba, kardiotokografski se nadzire oko 95% poroda. I kod CTG aparata je uočljiva zastarjelost: samo 27% aparata je u uporabi manje od pet godina, a 22% dulje od 10 godina.

Stimulacija i regulacija trudova, uz uvođenje pojačanog nadzora čeda u porodu kardiotokografijom i pH-metrijom uvjetovali su u razdoblju 1950.–1970. godine sniženje perinatalnog pomora, u svijetu i u nas, od oko 40‰ na oko 22‰. U tom razdoblju učestalost *carskog reza* je posvuda bila do 5% poroda. Daljnje sniženje perinatalnog pomora, na oko 10‰ 80-ih te na oko 6‰ 90-ih godina 20. stoljeća sigurno je dijelom uvjetovano znatnim povećanjem učestalosti car-

skog reza. U Sjedinjenim Američkim Državama[19] je već 1986. dosegnuta učestalost od 24,1%. Nakon toga je »epidemija« carskog reza zaustavljena, ali je stalno iznad prosjeka od 20%. U Europskoj uniji je frekvencija carskog reza 2002. godine bila 20,2%, a u CEE zemljama 16,6%.[20] Povećanje frekvencije je najviše uvjetovano rutinskom primjenom kardiotokografskog nadzora čeda u porodu, s mnogo lažno pozitivnih zapisa, uz zanemarivanje fetalne pH-metrije, koja je najtočnija metoda pretkazivanja neonatalne asfiksije. Povećanoj frekvenciji carskoga reza pridonijela je sigurnost zahvata suvremenom anestezijom, usavršavanjem operativne tehnike, mogućnošću antibiotske terapije, transfuzije krvi, a od ne manjeg značenja je zahtjev majke da rodi zdravo dijete te posljedičan strah opstetričara od medikolegalnih procesa.

U Hrvatskoj[21] je frekvencija carskoga reza prema izvješćima pojedinih rodilišta bila 1955. manja od 2%, 1965. oko 3% i 1975. godine oko 4%. Od 1985. godine imamo točne podatke za sva rodilišta u zemlji, prikazani su na slici 7. Iz dijagrama se može pratiti stalni porast frekvencije, od 5,4% 1981–84. na 9,6% 1989. godine. Od tada, sve do 1993. godine frekvencija ne raste, a zatim se trajno povisuje, sve do 15,5% u 2004. godini. U prosjeku je godišnji porast 0,7%, a bilo je godina s porastom i od 1,4 indeksna poena. Na slici su ucrtane i stope perinatalnog pomora, vrlo jasno se uočava inverzija frekvencije carskoga reza i perinatalnoga pomora. Daljnji porast nije poželjan, jer je carski rez unatoč sve većoj sigurnosti zahvata povezan s većim mortalitetom i morbiditetom majke.[2,21]

Zahvaljujući CTG nadzoru čeda i povišenoj frekvenciji zahvata, fetalni mortalitet *sub partu* je znakovito snižen. Fetalna smrt u samome porodu (*mors fetus sub partu*) bila je od 1986. do 1998. između 0,46 do 0,81‰, a od 1999. godine je manja od 0,4‰, dosegnuvši 2004. godine samo 0,12‰: u porodu je 2004. godine umrlo samo 5-ero od 40.569-ero djece ≥1000 grama težine.[11]

Neonatalna skrb

Neonatologija je mlada medicinska disciplina, pedijatrijska supspecijalizacija, a u nekim zemljama i primarna (temeljna) specijalizacija. Prije jednog stoljeća skrb nad novorođenčetom obavljale su primalje i porodničar. Tada je perinatalna smrtnost iznosila oko 90‰, od toga rana neonatalna smrtnost 40–50‰. U Zagrebu[3] je 1919–1922. godine rani neonatalni pomor bio 42‰, a kao uzrok smrti je u ¾ djece upisana nedonošenost (34,3‰) i »debilitas vitae« (30,2‰). U Hrvatskoj je rani neonatalni pomor 1950. godine smanjen na 45,5‰, a 1970. godine na 15,9‰ te 1980. godine na još visokih 12,2‰.

Šezdesetih i sedamdesetih godina 20. stoljeća otkrivene su nove spoznaje iz fiziologije i patologije fetusa i novorođenčeta te uvedene nove dijagnostičke metode. U materno-fetalnoj medicini[22] najsnažniji su poticaji bili otkriće fiziologije uterinih kontrakcija, sinteza oksitocina i prostaglandina, otkriće placentarnih hormona, amnioskopija, amniocenteza s analizom plodne vode, fetalna pH-metrija, terapija i prevencija Rh-imunizacije, dijagnostika i terapija fetalne infekcije, kardiotokografija, ultrazvučna dijagnostika. Neonatologija[23] se postupno osposobljava za prihvat i uzgoj nedonoščadi i djece niske porodne težine, fototerapija i eksangvinotransfuzija rješavaju problem fiziološke i patološke hiperbilirubinemije, uočava se važnost fetalne i neonatalne acidoze u sindromu asfiktičnoga djeteta i nastanku hipoksično-ishemične encefalopatije te kasnijih neurorazvojnih poremetnji. Otkriveno je značenje plućnoga surfaktanta u nastanku respiracijskoga distresa, polako nestaju moždana traumatska krvarenja, na prvo mjesto dolaze hipoksična subependimalna krvarenja, koja se precizno dijagnosticiraju ultrazvučnim pregledom. Razvija se tehnologija neonatalne dobi, laboratorijska dijagnostika mikrometodama, uvode se sve noviji i noviji tipovi neonatalnih inkubatora, uvode neonatalni respiratori, infuzijski sustavi, parenteralna prehrana.

Rani neonatalni mortalitet

Preživljavanje djece izrazito niske i vrlo niske porodne težine znakovito se povećava.[23] U razmaku od 1991.–92. do 1997. godine[24] preživljavanje novorođenčadi od 23 tjedna povećava se od 10% na 41%, s 24 tjedna od 33% na 41%, s 25 tjedana od 58% na 73%, s 26 i 27 tjedana od 72% na 88%.[24] Prema Bavarskoj perinatalnoj studiji[25] je u 2004. godini rani neonatalni mortalitet bio 1,4‰, neonatalni mortalitet za novorođenčad <500 g bio je 78,6%, s 500–749 g 30,1%, sa 750–999 g 9,4%, s 1000–1249 g 3,8% te s 1250.–1499 g 1,7%. Da bi se iskoristila suvremena tehnologija, koncentrirana u jedinicama intenzivne neonatalne njege i terapije, potreban je specijalist pedijatar neonatolog – koji se posvećuje isključivo novorođenčetu.

U Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a[26] 2004. godine preživjelo je do otpusta iz bolnice 41,2% od 17 živorođenih težine 500–999 g i 89,1% onih porodne težine 1000–1499 g. U svim hrvatskim rodilištima[27] je od 1998.–99. na 2004. godinu povećano preživljavanje do otpusta iz bolnice djece s 500–749 g od 2% na 9%, za djecu sa 750–999 g od 27% na 53%, za djecu s 1000–1249 g od 52% na 79% te za djecu s 1250–1499 g od 74% na 88%.

Rađanje djece izrazito niske i vrlo niske porodne težine (500–1499 g) u rodilištima III. razine u Hrvatskoj je nedovoljno. U šestogodišnjem razdoblju 1999.–2004. je od 1.893-je živorođene djece te težine njih 1.319 (69,7%) rođeno u ustanovama III. razine, a 30,3% u onima I. i II. razine, gdje im se ne može pružiti odgovarajuća skrb. U 2004. godini je situacija nešto bolja, u rodilištima III. razine je živorođeno 218-ero od 297-ero, a u rodilištima I. i II. razine 79-ero (26,6%) takve djece.[11,27]

Neonatalna oprema

U hrvatskim su rodilištima 1972. godine bila samo 4 (12%) rodilišta s neonatalnim inkubatorom, što se u razdoblju od 1980. do 1990. godine povećalo na 90%, a 1993. godine na 100%.[17] U 2003. godini[28] je na ginekološko-porodničkim i/ili pedijatrijskim odjelima hrvatskih bolnica, koje obavljaju novorođenačku skrb, bilo 117 običnih inkubatora, 59 intenzivnih inkubatora, 63 kardiorespiratorna monitora, 56 pulsnih oksimetara, 606 infuzijskih pumpi, 39 neonatalnih respiratora. Brojevi su veliki, neusporedivi sa stanjem 1973. godine. Međutim, prema normativima za opremu, na temelju razrađenog programa perinatalne zaštite,[29] nedostaje 45 običnih inkubatora, 54 intenzivna inkubatora, 50 kardiorespiratornih monitora, 429 infuzijskih pumpi i 19 neonatalnih respiratora. Osim toga, znatan je dio opreme stariji od pet ili i 10 godina.

Supspecijalisti neonatolozi

Broj je neonatologa 1972. godine bio malen, samo su 4 (16%) rodilišta imala pedijatra usmjerenog u neonatologiju. Broj ustanova s pedijatrom neonatologom se 1980. godine povećao na 20 (80%) i 1990. na 25 (86%). Godine 1999. bio je već ukupno 71 pedijatar neonatolog, ali je 8 (28%) od 29 bolničkih rodilišta bilo bez neonatologa.[30] Godine 2003. za-

bilježeno je 76 pedijatara neonatologa, prema normativima[29] nedostajao je 21, a 19 ih je bilo na specijalizaciji.

Organizacija perinatalne zaštite

Prije je spomenuta veća ugroženost nedonošene djece, posebice rane nedonoščadi (<32 tjedna) i djece niske porodne težine, posebice vrlo niske (<1500 grama) porodne težine. U Hrvatskoj je 2004. godine[11] od perinatalno umrle djece bilo 78,4% nedonošene, odnosno 73,7% djece niske porodne težine. Posebice su ugrožena rana i vrlo rana nedonoščad. Iste je godine 46,7% perinatalno umrlih rođeno prije 32. tjedna, a 47,8% djece bilo je <1500 grama. Slični su podatci već niz godina u Hrvatskoj[17] i u svijetu. U Bavarskoj[31] je 1999. godine, na uzorku od 11.805 živorođene novorođenčadi iz 24 neonatološka odjela, od 174-ero umrlih bilo 47,7% težine <1500 grama i 22,4% težine 1500–2499 grama. Osim nedonošene djece brojna su i druga stanja ugroženosti djeteta *in utero* i nakon rođenja. Na tablici 8. dana je prosudba trudnoća s manjom i jačom ugroženosti djeteta. Ukupno je oko 4,2% trudnoća s visokom ugroženosti, a ako se zbog kombinacije čimbenika smanje za 20%, ostaje ih oko 3,4%. Manja se ugroženost može predvidjeti u 23% dijagnoza, a zbog česte kombinacije dijagnoza može se smanjiti za 50%, pa ih je 12,5%. Zajedno je oko 16% ugroženih trudnoća odnosno isto toliko ugrožene novorođenčadi.

Za uspješno liječenje težih patoloških stanja trudnoće potrebni su posebice iskusni i uvježbani ginekolozi-porodničari, a za liječenje teško bolesne djece posebno iskusni i uvježbani pedijatri-neonatolozi, uz postojanje tehničkih preduvjeta, koji omogućuju preživljavanje i najbolesnijoj djeci. Potaknuti tim iskustvom sjevernoamerički su porodničari i neonatolozi[32,33] početkom 1970-ih godina potaknuli regionalni ustroj perinatalne zdravstvene zaštite, a 1976. je Komitet za perinatalno zdravlje SAD-a[34] donio i službene preporuke. Usher[35] je 1977. godine prikazao prva pozitivna iskustva u snižavanju perinatalnog pomora na temelju formiranja jedinica intenzivne neonatalne terapije i regionalizacije perinatalne zaštite u provinciji Quebec u Kanadi. I novija izvješća, iz manjih sredina, govore o značajno manjem pomoru djece <1500 grama u tercijarnim perinatalnim centrima: u Aljasci[36] je rani neonatalni pomor djece <1500 g u tercijarnom centru 10,48%, a u svim ostalim rodilištima zajedno 15,74%. U hrvatskim rodilištima (tablica 9.) u šest je godina 1999.–2004. visoko znakovito niži fetalni i rani neonatalni pomor u rodilištima treće razine, s jedinicom intenzivne neonatalne terapije (JINT).

U Hrvatskoj smo 1984. godine[37] predložili, a kasnije u više navrata razrađivali ustroj regionalizacije perinatalne zaštite.[38] Hrvatsko društvo za perinatalnu medicinu HLZ-a 2003. godine[29] je podrobno razradilo plan i program te zaštite. U skladu s iskustvima iz svijeta bolnička bi rodilišta u Hrvatskoj trebala biti podijeljena u tri razine. Najviše, III. razine je pet kliničkih rodilišta (Zagreb Petrova, Zagreb Sv. Duh, Osijek, Rijeka, Split), šest je II. razine (Zagreb Sestre milosrdnice, Zagreb Merkur, Slav. Brod, Varaždin, Pula, Zadar), a ostala su rodilišta I. razine. Rodilišta III. razine, s Jedinicama intenzivne terapije novorođenčadi (JINT), trebala bi biti mjesto rađanja majki i djece s 500–1799 grama te onih iz visokougroženih trudnoća (dijabetes, Rh-imunizacija, eklampsija i teška preeklampsija, HELLP sindrom, teški i rani zastoj rasta i drugo). U ta rodilišta prije poroda dolaze trudnice s visokorizičnom trudnoćom, kao antenatalni transport djeteta.[39] Antenatalni transport djeteta u ustanovu III. razine ima brojne prednosti prema postnatalnom transportu, ali i postnatalnog će transporta uvijek biti, a treba biti ustrojen po sustavu »transporta k sebi«.[40] Preživljavanje do otpusta iz bolnice[27] u ustanovama III. razine, u odnosu na rodilišta I. i II. razine, ne razlikuje se znakovito za djecu 500–999 g, veće je za djecu 1000–1499 g te za djecu 1500–1999 g, a gubi se za djecu ≥2000 g.

Tablica 8. *Procjena ugroženih trudnoća i novorođenčadi*
Table 8. *Appreciation of risk pregnancies and risk newborns*

Veća ugroženost – Higher risk		Manja ugroženost – Lower risk	
Neonatus < 1500 g	1,0%	Gestosis levis	5,0%
Gestosis gravis	0,7%	Neonatus 1500–2499 g	5,0%
Diabetes	0,1%	Hypotrophia fetus	6,0%
Rh-immunisatio	0,2%	Hypertrophia fetus	5,0%
Placenta praevia et abruptio	1,0%	Diabetes gestationis	2,0%
Infectio amnialis	0,7%		
Cholestasis	0,3%		
Malformatio gravis	0,2%		
Ukupno – Subtotal	4,2%	Ukupno – Subtotal	23,0%
Umanjeno za / Decreased for 20%	3,4%	Umanjeno za / Decreased for 50%	12,5%
Ukupno – Total 15,9%			

Tablica 9. *Fetalni i rani neonatalni pomor u djece težine 500–1499 grama u hrvatskim rodilištima s JINT i bez JINT u razdoblju 1999.–2004.*
Table 9. *Fetal and early neonatal mortality of newborns of birthweight 500–1499 grams at Croatian maternity wards with and without NICU in the period 1999–2004.*

	Rođeni Born	Mrtvorođeni Stillborn	Živorođeni Liveborn	Umrli 0–6 dana Dead 0–6 days
III. razina / 3rd level	1.698	379 – 22,3%*	1.319	323 – 24,5%**
I. i II. razina / 1st and 2nd level	848	274 – 32,3%*	574	253 – 44,1%**

* $\chi^2 = 29{,}60$, p = 0,00001; ** $\chi^2 = 60{,}77$, p = 0,00001

Rasprava

Maternalni mortalitet je u Hrvatskoj nizak, na razini razvijenih zemalja. Ipak, premda je broj umrlih žena u trudnoći, porodu i babinju nizak, mogao bi biti i manji. Analizom maternalnog mortaliteta[2] ipak je oko trećine maternalnih smrti izbježivo. U Hrvatskoj više od 99% žena rađa sa stručnom pomoći i u bolnicama. Još veće smanjenje mortaliteta moglo bi se postići boljom antenatalnom skrbi. U nas je još uvijek oko 1,8% rodilja bez pregleda, a sa <6 pregleda gotovo 14,8% trudnica. U Njemačkoj, s maternalnim mortalitetom manjim od 5/100.000, u 2004. godini (Bavarska)[25] postotak je trudnica s <8 pregleda samo 5,8%, s 8–12 pregleda 58,2% te s >12 pregleda 27,6% (u 8,4% nepoznat broj pregleda).

Perinatalni mortalitet i njegove sastavnice se, gledajući dugoročno, u Hrvatskoj smanjuju kao i u drugim zemljama. U nas smo imali stalno smanjenje do 1990. godine, porast u dvije najteže ratne godine, osmogodišnje razdoblje od 1993. do 2000. s konstantnim vrijednostima te od 2002. godine sniženje. Što je uzrokovalo takvo ponašanje »krivulje« mortaliteta? Ponajprije valja utvrditi činjenicu da je, kao i u svijetu, došlo do inverzije fetalnog i ranog neonatalnog mortaliteta: RNM je 1980. godine bio više od dva puta veći od FM (12,2‰ : 5,5‰), 1990. godine nešto viši (5,9‰ : 4,4‰), zatim se postupno izjednačuje do 1997. godine, kada su iz-

jednačeni (4,4‰). Nakon toga FM ostaje dalje oko 4‰, a RNM se smanjuje. U 2004. godini je za djecu ≥1000 g FM bio 3,9‰, RNM 1,9‰, a PNM 5,8‰; za svu djecu ≥500 g FM je bio 5,3‰, RNM 3,4‰ i PNM 8,7‰.

Pri raščlanjivanju perinatalnog mortaliteta postavlja se pitanje u kojoj su mjeri na snižavanje PNM utjecali porod sa stručnom pomoći, bolnički porod, transfuzija krvi, antibiotici, socijalno-ekonomski čimbenici, regionalne razlike i antenatalna skrb, organizacija zdravstvene perinatalne zaštite, vođenje poroda odnosno carski rez. Jesu li se mijenjali uzroci smrti?

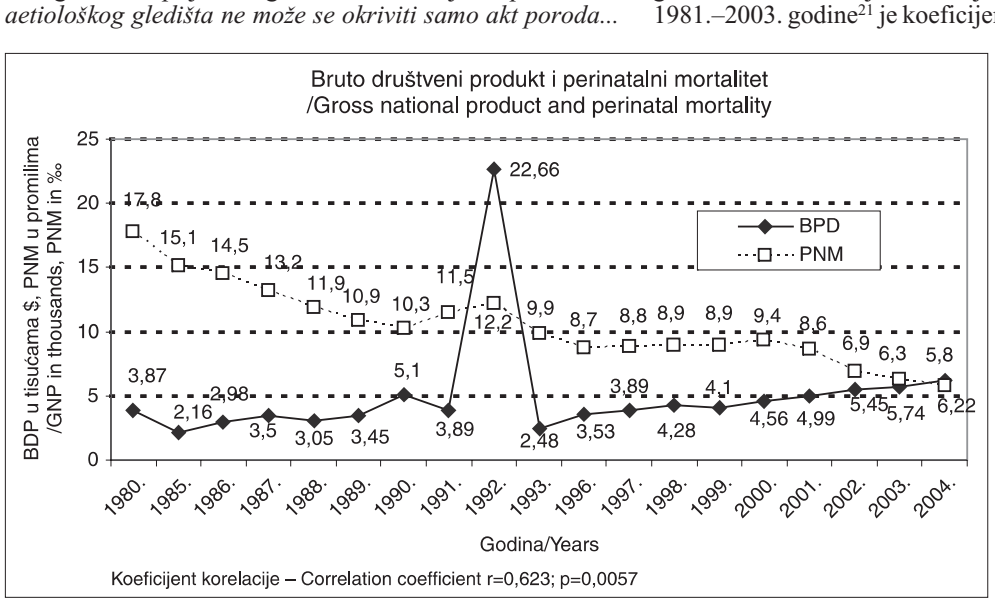
Broj poroda u rodilištima stalno se povećava, od 32,8% u 1954. godini na 59,6% u 1961., 82,6% u 1971. te 98,0% u 1980. godini, a 1988. godine već 99,2% rodilja rađa u rodilištima.[15,41] Odgovarajući podatci za porode sa stručnom pomoći su 63,9% u 1954. godini, 80,2% u 1961., 95,0% u 1980. i 99,1% u 1988. godini. Do danas ta brojka ostaje iznad 99%: 2003. godine je 99,5% rodilja rodilo uz stručnu pomoć.[42] U godinama Domovinskog rata, od 1992. do 1995. godine znatan dio rodilja u Hrvatskoj bile su majke izbjeglice iz Bosne i Hercegovine, koje su rađale u rodilištima, ali te rodilje nisu uračunane u perinatalnu mortalitetnu statistiku. Načela *transfuziologije i dostupnost krvi i krvnih derivata* u rodilištima nisu se kroz čitavo vrijeme značajnije mijenjali. Spektar *antimikrobnih lijekova* se stalno proširivao te je vjerojatno njihova primjena u porodništvu (sprječavanje infekcija pri carskom rezu i drugo) i u jedinicama intenzivnoga neonatalnog liječenja bila od značenja, što bi zahtijevalo posebnu studiju.

Socijalno-ekonomski čimbenici nesumnjivo značajno utječu na perinatalni, fetalni i dojenački pomor. U zemljama u razvoju, posebice u Africi, mnogim azijskim i latino-američkim zemljama, u kojima vlada siromaštvo i s njime povezani nepovoljni socijalno-ekonomski čimbenici visoki su maternalni, perinatalni i dojenački mortalitet. Prema procjeni WHO[6] za 1995. godinu opći PNM za Aziju je bio 75‰, za Afriku 53‰ a za Latinsku Ameriku 39‰. PNM u nekima od tih zemalja bio je viši od vrijednosti u Europi na prijelomu 19/20. stoljeća: Gvineja 130‰, Afganistan 120‰, Haiti 95‰. Maternalni je mortalitet u tim zemljama također bio vrlo visok: Afrika >600, Azija >400 i Latinska Amerika s Karibima 200–1000 na 100.000 rodilja.[6,9]

Žiga Švarc[4] prije 100 godina ističe socijalne prilike: *»S aetiološkog gledišta ne može se okriviti samo akt poroda... Najveći upliv imadu opet socijalne prilike... Gdje su majke zlo hranjene, stanovi loši tamo je i više mrtvorođenih...«* Autor u 19 hrvatskih gradova nalazi za 1894. godinu mrtvorođenost u »zakonito« rođene djece 3,62%, a u »nezakonito« rođene djece 7,07%. Švarc povezuje loše socijalne prilike s rađanjem »nezakonite« djece: *»Najveći broj nezakonite djece rodi se u nižim i najnižim slojevima pučanstva u najnepovoljnijim prilikama, to su djeca težakinja, švelja, služinčadi itd., kojima se materialno stanje trudnoćom samo pogoršava, a gotovo nisu u stanju brinuti se poslije poroda za diete.«* Osim »zakonitosti« i »nezakonitosti« djece Švarc se osvrće, spominjući tada aktualne njemačke autore, da je veći mortinatalitet majki s lošim stambenim prilikama i lošom prehranom. Potiče prehranu dojenčadi dojenjem. Utjecaj loših socijalno-ekonomskih prilika u Engleskoj i Walesu vrlo je očit u studiji Butlera i Albermana:[14] znatno je viši bio 1958. godine perinatalni mortalitet djece majki s lošim stanovanjem, s nižim poreznim cenzusom, u kojih je znatno više rodilja bez pregleda u trudnoći ili s malim brojem pregleda u trudnoći.

Na slici 8. prikazan je PNM i per *capita bruto društveni proizvod Hrvatske*[42] u 1980. godini i godinama 1985.–2003. Na slici se vidi signifikantna negativna korelacija bruto društvenog produkta i perinatalnoga pomora u Hrvatskoj. Vrijednosti BPD-a do 1995. su prikazane u USA $, a od 1996. u €, one nisu potpuno identične, ali su približne. Koeficijent korelacije (r) je –0,623, p=0,0057. Bruto društveni produkt izraz je ekonomske snage pučanstva, djeluje posredno. U zemljama s višim BDP-om u pravilu bolja je zdravstvena zaštita, više se novca slijeva u zdravstvene fondove, bolji su uvjeti stanovanja, bolja (i zdravija?) prehrana i – čini nam se važnim – bolja zdravstvena prosvijećenost, svijest žena da se podvrgnu odgovarajućoj antenatalnoj skrbi u trudnoći. Niži obrazovni status, izvanbračno rađanje, velik broj ranijih poroda i mali razmaci između dva poroda često su povezani s nedovoljnom zdravstvenom skrbi, baš zbog društvene i gospodarske drugorazrednosti ovih skupina trudnica. Ova stanja se mogu kompenzirati zdravstvenim prosvjećivanjem, pružanjem zdravstvene zaštite i socijalne potpore.

Carski rez i antenatalna skrb. *Učestalost carskog reza* ima neposredni učinak na PNM. To pokazuje i statistički signifikantna korelacija tih dvaju pokazatelja: u razdoblju 1981.–2003. godine[21] je koeficijent korelacije SC i PNM bio



Slika 8. *Bruto društveni produkt i perinatalni mortalitet u Hrvatskoj 1980.–2004. godine*

Figure 8. *BPD and perinatal mortality in Croatia in the years 1980–2004*

–0,85; p=0,0001. Međutim, pomno prateći krivulju na slici 7., možemo uočiti kontinuirano povećanje frekvencije SC od 1993. godine, u 11 godina je frekvencija povišena za 7,8% (od 7,7% 1992. na 15,2% 2004. godine), gotovo na dvostruko. Međutim, prvih osam godina (1992. do 2000. godine) tog razdoblja, unatoč povišenju frekvencije SC (od 7,7% na 12,4%) PNM se nije mijenjao, kretao se u vrijednostima 9,9‰ → 8,7‰ → 9,4‰. Očito je SC jedan od čimbenika smanjenja PNM.

Antenatalna skrb ima evidentniji učinak na perinatalni pomor: od 2000. godine, kad počinje smanjenje perinatalnog pomora, istodobno se povećava broj trudnica s ≥9 pregleda i smanjuje broj onih s <6 pregleda te povisuje broj s >3 UZ pregleda u trudnoći (tablice 6. i 7.). Povezanost broja pregleda u trudnoći s PNM prvi su pokazali Butler i Alberman.[14] Mi smo to pokazali[9,15,16] na velikom uzorku trudnica u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a u Zagrebu (tablica 5.). Nađeno je signifikantno sniženje perinatalnog pomora od 37,5‰ u trudnica bez pregleda i s 1–2 pregleda na samo 5,0‰ u trudnica s ≥9 pregleda. Istodobno je nađeno smanjenje broja nedonoščadi od 20,9% na 5,1%. Saling preporučuje 15 pregleda po zdravoj trudnici, a u Bavarskoj[25] je 2004. godine bilo 85,8% trudnica s ≥9 pregleda, odnosno 27,6% s ≥12 pregleda. Svjesni svojih mogućnosti, posebice novčane potpore, mislimo da bi u Hrvatskoj danas za zdrave trudnice trebalo 12 pregleda tijekom trudnoće: dva u I. tromjesečju, četiri u II. i šest u III. tromjesečju.

Uoči rata među zemljama bivše Jugoslavije najniži je PNM bio u Sloveniji. Hrvatska je slijedila Sloveniju, a druge republike i pokrajine, osim Vojvodine, imale su viši PNM. U Hrvatskoj i Sloveniji, za razliku od drugih republika i pokrajina, postojali su medicinski centri s ujedinjenom izvanbolničkom i bolničkom specijalističkom djelatnošću. Specijalisti ginekolozi u bolnicama obavljali su posao u odgovarajućim poliklinikama domova zdravlja, npr. u savjetovalištima za trudnice, za planiranje obitelji, za prevenciju i dijagnostiku raka i dr. U Sloveniji[43] je neposredno nastavljen trend smanjenja PNM, 1991. je bio 7,8‰, 1993. godine 6,1‰ i 1994. godine 5,2‰. Novi hrvatski Zakon o zdravstvenoj zaštiti iz 1993. godine ukinuo je medicinske centre, ginekološko-opstetrička djelatnost je podijeljena na onu bolničku i izvanbolničku, a počelo je i otvaranje privatnih ginekoloških ordinacija. Povišenje PNM 1991. i 1992. godine bilo je »ratno« povišenje, što je redovita pojava u svim ratnim stanjima. Završetkom ratnih zbivanja 1995. godine ginekološko-opstetrička djelatnost našla se u novim okolnostima. Trebalo je punih pet godina da bi se djelatnost prilagodila: tek 1999. godine počinje porast broja pregleda po trudnici (tablica 5., slika 5.), s konsekutivnim padom PNM nakon 2000. godine. U Sloveniji se nastavlja predratni trend sniženja PNM, slovenska stopa od 6,1‰ iz 1993. postignuta je u Hrvatskoj tek 2003. godine. U Sloveniji je povećan prosječni broj pregleda po trudnici od 6,7 u 1987–94. na 7,6 u 1995., koji je u Hrvatskoj postignut tek 2000. godine (7,42).

Uzroci perinatalnih smrti su se promijenili. Mikić[3] izvješćuje o ranoj neonatalnoj smrtnosti u Zagrebu za 1919.–1922. godinu od 42‰. U rano neonatalno umrlih su dijagnoza nedonoščad i *debilitas vitae* činile 64,5% umrlih, ozljede u porodu 20%, specijalne infekcijske bolesti 8,5%, probavne smetnje i ostale infekcijske bolesti po 1,9%, bolesti koje nisu uzrokovane mikrobima 2,8% i prirođene mane 0,9%. U Hrvatskoj je 2004. godine[44] rani neonatalni mortalitet iznosio 1,9‰. U 141 neonatalno umrlog djeteta nije bilo ni jedne ozljede u porodu. Od umrlih je nedonošenost i nezrelost (praematuritas et immaturitas) u 54 (38,3%) bila jedina dijagnoza. Patoanatomski je najčešći uzrok smrti bila malformacija (30,5%), slijede plućne bolesti (bolest hijalinih membrana, 17,7%), infekcije (12,8%), moždano (netraumatsko) krvarenje (11,3%) te imaturnost (9,9%). Pada u oči znatni porast zastupljenosti malformacija, od 0,9% na 30,5% umrlih. Razlika zastupljenosti malformacija (vjerojatno) nije u porastu učestalosti malformacija, već u smanjenju drugih uzroka smrti. Malformacija kao uzrok smrti je 1919–22. bila u 0,9‰ tada rođene djece, a 2004. je takvih bilo 41 ili 1,0‰ od 40.500 živorođernih. U Mikićevu izvješću ne spominju se dijagnoze mrtvorođenih, a Kos i sur.[44] nalaze patološkoanatomsku dijagnozu asfiksija u 42,0% mrtvorođenih.

Tablica 10. *Perinatalni mortalitet (‰) u četiri zemlje i uvođenje novih perinatalnih tehnologija*

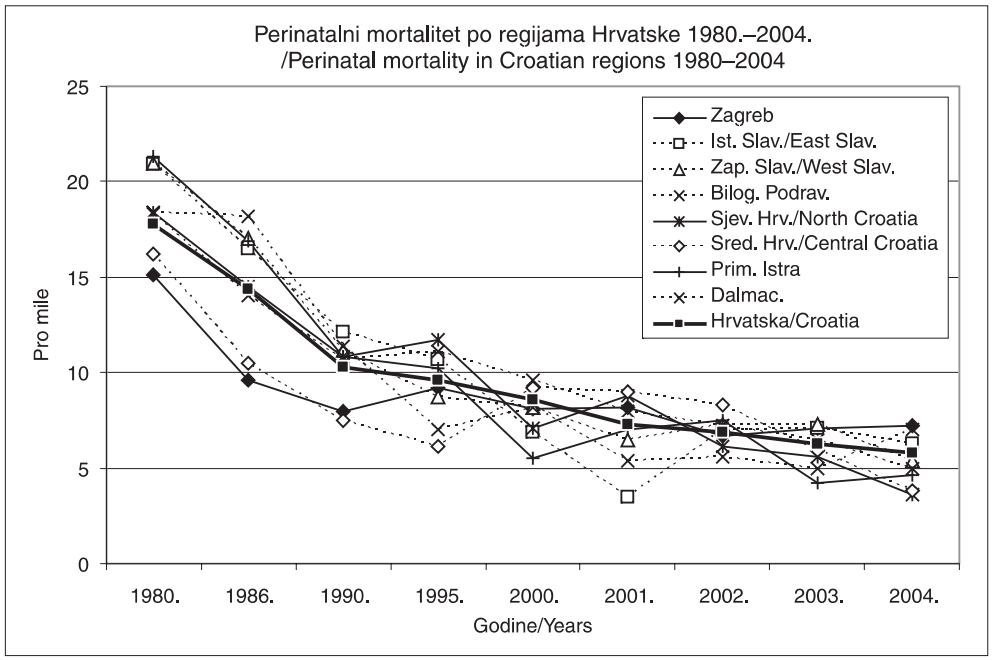
Table 10. *Perinatal mortality (‰) in 4 countries and the implementation of new perinatal technologies*

Period	Austrija	Britanija Great Britain	Njemačka Germany	Hrvatska Croatia
1890.–1910.	90	90	90	90
1920.–1930.	60,0	63,0	52,2	68,0
Uvođenje antenatalne skrbi – Introduced antenatal care				
1950.	48,4	38,0	?	43,0
Uvođenje novih tehnologija – Introduced new technologies (amnioscopia, amniocenthesis, pH-metria, cardiotocographia, echosonographia etc.)				
1970.	27,3	23,0	?	21,8
Proširene indikacije za SC – Extended indications for CS				
1980.	14,2	13,4	12,6	17,7
Regionalizacija perinatalne zaštite – Regionalization of perinatal care JINT – NICU (neonatalna intenzivna terapija – neonatal intensive therapy)				
1990.	6,9	8,1	5,8	10,3
2004.	3,2	8,4	5,9	5,8

Većina spomenutih uzroka perinatalnih smrti, osim malformacija, usko je povezana s bolestima majke u trudnoći, novorođenačkim komplikacijama nakon uranjenog poroda i perinatalnim infekcijama. Zato je od 2001. godine zakonski uvedena i posebna *»Prijava perinatalne smrti«*, koja osim neposrednih uzroka djetetove smrti sadržava podatke o (čestim) patološkim stanjima majke, koja su mogla dovesti do smrti ploda u uterusu i o neonatalnim komplikacijama. Nažalost se spomenute prijave nedovoljno ispunjavaju!

Vjerodostojnost klinički utvrđenog uzroka smrti potvrđuju obdukcijski nalazi ploda i posteljice, koje bi trebalo učiniti u svim slučajevima perinatalne smrti. Osim što govori o valjanosti kliničke dijagnoze, obdukcijski nalaz može biti putokaz u vođenju sljedeće trudnoće.

Regionalne razlike perinatalnog pomora. Analiza PNM po pojedinim rodilištima i po županijama daje iz godine u godinu velike varijacije, jer je u 9 rodilišta manje od 500 poroda i u 8 rodilišta 500–1000 poroda na godinu. Slično je i sa županijama, ima ih dosta s malim brojem poroda. U tim rodilištima i županijama nekoliko perinatalno umrle djece naglo povisuje ili smanjuje stopu umiranja. Zato smo još prije 25 godina počeli računati PNM i ostale pokazatelje perinatalne skrbi po bivšim »zajednicama općina«, što smo nastavili i kasnije, grupirajući rodilišta. Danas u Hrvatskoj računamo s 8 »perinatalnih regija«: *Zagreb* (Klinika Petrova, Sv. Duh, Merkur i Sestre milosrdnice te bolnica Zabok: u 2004. godini 12.392 novorođenčeta); *Slavonija i Baranja* (Osijek,



Slika 9. *Perinatalni mortalitet u osam hrvatskih regija 1980.–2004. godine*
Figure 9. *Perinatal mortality in 8 Croatian regions in the years 1980–2004*

Tablica 11. *Perinatalni mortalitet u osam regija Hrvatske 1980. i 2004. godine*
Table 11. *Perinatal mortality in the eight regions of Croatia in 1980 and 2004*

	1980.	2004.	Smanjenje – Decrease	
			u – in ‰	per cent
Zagreb	15,1	7,2	7,9	52,4
Slavonia-Baranja	20,9	6,3	14,6	69,9
Zap. – West Slavonia	21,0	5,4	15,6	74,3
Bilogora-Podravina	18,4	7,0	11,4	62,0
Sjeverna – North Croatia	18,4	3,6	14,8	80,5
Središnja – Central Croatia	16,2	3,8	12,4	76,6
Primorje and Istra	21,3	4,6	16,7	78,4
Dalmacija	18,8	5,0	13,8	73,4
Croatia total	17,8	5,8	12,0	67,4

Vinkovci, Vukovar, Đakovo: 4307-ero djece); *Zapadna Slavonija* (Slav. Brod, Požega, Našice, Nova Gradiška: 2.784-ero djece); *Bilogora-Podravina* (Bjelovar, Virovitica, Koprivnica, Pakrac: 3.159-ero djece); *Sjeverna Hrvatska* (Varaždin, Čakovec: 2.801 dijete); *Središnja Hrvatska* (Sisak, Karlovac, Ogulin, Gospić: 2.351 dijete); *Primorje i Istra* (Rijeka, Pula, Mali Lošinj: 4.191 dijete); *Dalmacija* (Klinika Split, bolnička rodilišta Zadar, Šibenik, Dubrovnik, izvanbolnička rodilišta Sinj, Makarska, Imotski, Metković, Supetar: 8.759-ero djece). Na taj je način dobiveno osam regija, ni u jednoj nema manje od 2.700 novorođenčadi, što smanjuje slučajne godišnje fluktuacije.

Svake godine postoje među regijama razlike u stopi PNM. Razlike među ranijim županijama bile su i u razdoblju 1888.–1892.: najviši dojenački pomor bio je u *Virovitičkoj* i *Srijemskoj* županiji.[5] Fluktuacije se mogu vidjeti na slici 9. i tablici 11. U 25 godina u Hrvatskoj je PNM smanjen za 12,0‰ (od 17,8‰ na 5,8‰) odnosno za 67,4% (na 32,6%) početne vrijednosti. Najveće je smanjenje u Sjevernoj Hrvatskoj (za 80,5%) te u Primorju i Istri (za 78,4%). Najmanje je smanjenje u Zagrebu (za 7,9‰ odnosno za 52,4%) i u Bilogori-Podravini (za 11,4‰ odnosno za 62,0%). U Zagrebu je do 1990. PNM bio najniži među svim regijama, a nakon toga se neznatno smanjuje, od 9,2‰ na 7,2‰, najviši je među svim regijama. Zagreb ima specifičan položaj, jer je u njemu rodilište KBC-a s velikim brojem antenatalno transportirane djece (196 njih 2004. godine), posebice onih vrlo niske porodne težine (55), koja opterećuju mortalitet.[26]

Edukacija. Promicanju perinatalne zaštite i smanjenju perinatalnog pomora u Hrvatskoj pridonijelo je suvremeno *obrazovanje specijalista* ginekologa-opstetričara i pedijatara te počevši od 1978. godine zajednički *postdiplomski studij* iz »perinatologije i neonatologije« pri Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. *Trajnoj medicinskoj edukaciji iz perinatalne medicine* sigurno su znatno pridonijeli Perinatalni dani, koji se redovito održavaju od 1973. godine te brojni drugi skupovi.[45] Ova tema zaslužuje posebno istraživanje.

Zaključak

Nakon povoljna dugogodišnjeg trenda, od 1950. do 1990. godine, stagnacije od 1994. do 2000. godine, od 2001. godine opet se u Hrvatskoj smanjuje perinatalni mortalitet, na vrijednosti manje od srednjoeuropskog prosjeka i na prosjek Europske unije. Niski perinatalni i rani neonatalni mortalitet, od 2002. godine, zbiva se s porastom broja prosječnih pregleda u antenatalnoj skrbi i ultrazvučnih pregleda, uz istodobno povišenje frekvencije carskih rezova.

Hrvatska, po razvoju svoje medicine, posebice perinatologije, mogla bi ići dalje, ispod prosjeka Europske unije (6,3‰), postići spektakularno niski perinatalni mortalitet, manji od 4,0‰. To se može postići daljnjim intenziviranjem antenatalne skrbi, edukacijom perinatalnih djelatnika i regionalnom organizacijom perinatalne skrbi.

Važna mjera je regionalna organizacija perinatalne zaštite, koja je danas fakultativna i nije institucionalizirana. Potrebno je, kao dio kategorizacije bolnica, kompletiranje postojećih jedinica intenzivne neonatalne terapije u četirima središtima (Zagreb, Osijek, Rijeka, Split) te formiranje i kompletiranje četiriju bolnica II. razine s jedinicama pojačane neonatalne njege (Slav. Brod, Varaždin, Pula, Zadar). U rodilištima III. razine morala bi se rađati sva djeca izrazito niske i vrlo niske porodne težine (<33 tjedna) i trudnice s

teškom patologijom trudnoće (oko 6%). U rodilištima II. razine trebalo bi rađati pretežno djecu s 33–36 tjedana trudnoće te blaže oblike patologije trudnoće.

U sustavu regionalne organizacije potrebno je dodatno obrazovanje supspecijalista (neonatologa i onih iz materno-fetalne medicine) i medicinskih sestara, a nabava i kompletiranje opreme su također od značenja.

Perinatalna medicinska informatizacija je u razvoju, treba je osuvremeniti, jer bez pravih i pravodobnih podataka nema planiranja medicinske skrbi.

LITERATURA

1. *Dražančić A, Fudurić I, Polak J.* Perinatalna zaštita. Liječ Vjesn 1991; 113:116–24.
2. *Dražančić A.* Maternalni mortalitet. Gynaecol Perinatol 2005;14(1): 7–17.
3. *Mikić F.* Statistički atlas o pomoru dojenčadi. Beograd: Medicinska knjiga; 1948.
4. *Švarc Ž.* O pomoru djece u gradu Zagrebu. Liječ Vjesn 1904;26:7–15.
5. *Zoričić M.* Nekoji rezultati statistike poroda i pomora god. 1894. u gradovih Hrvatske i Slavonije. Liječ Vjesn 1895;17(10):177–82.
6. *Jäger F. Frühgeburt, Frühsterblichkeit, Schwangerenfürsorge.* Mschr Geburtsh Gynäkol 1932;91:191–213.
7. *Czermak H.* Perinatale Sterblichkeit in Österreich. U: Daling E, Schulte FS, ur. Perinatale Medizin. Stuttgart: G. Thieme; 1972. str. 330–2.
8. *Döderlein G.* Ärztliche Schwangerenvorsorge und ihre gesetztliche Regelung. Ärch Gynäkol 1942;173:175–96.
9. *Dražančić A.* Antenatal care in developing countries. What should be done? J Perinat Med 2001;29:188–98.
10. Perinatal mortality. Geneva: WHO; 1996.
11. *Dražančić A, Rodin U.* Perinatalni mortalitet u Republici Hrvatskoj u 2004. godini. Gynaecol Perinatol 2005;14(Suppl 3):S1–22.
12. *De Snoo K.* Die Bedeutung der präventiven Geburtshilfe für Mutter und Kind. Mschr Geburtsh Gynäkol 1932;91:1–17.
13. *Szabo-Herak J.* Antenatalna, perinatalna i postnatalna zaštita žena u SR Hrvatskoj. 5. kongres ginekologa-opstetričara Jugoslavije. Sarajevo 1964;125.
14. *Butler NR, Bonham DR.* Perinatal mortality. British Perinatal Mortality Survey. Edinbourgh-London; Livingstone; 1963.
15. *Dražančić A.* Antenatalna zaštita. I. kongres perinatalne medicine Jugoslavije. Zagreb, 1981. Čakovec: Zrinski 1982;11–54.
16. *Dražančić A, Đelmiš J, Ćanić T.* Perinatalni mortalitet i perinatalna zaštita u Hrvatskoj. U: Lavrič M. i sur., ur. Treći kongres perinatalne medicine Jugoslavije. Ljubljana 1990;25–40.
17. *Dražančić A.* Perinatalni mortalitet u Republici Hrvatskoj. Gynaecol Perinatol 1995;4(Suppl 1):9–17.
18. *Kuna K, Dražančić A, Herman M.* Opremljenost rodilišta u Republici Hrvatskoj u 2003. godini. Gynaecol Perinatol 2004(Suppl 3):S33–36.
19. *Menard MK.* Cesarean delivery rate in the United States the 1990s. Obstet Gynecol Clin North America 1999;2:275–86.
20. Health for All Database. Copenhagen: WHO; 2004.
21. *Dražančić A.* Carski rez u svijetu i Hrvatskoj. Gynaecol Perinatol 2005;14:55–68.
22. *Dražančić A.* Zaštita materinstva – jučer, danas, sutra. Paediatr Croat 1996;40 (Suppl 2):9–14.
23. *Stanojević M.* Etičko-pravni problemi terapije u neonatalnoj intenzivnoj njezi. 22. perinatalni dani »Ante Dražančić«. Gynaecol Perinatol 2005; 14(Suppl 2):S24–S28.
24. *Doyle LV. Victorian Infant Collaborative Study Group.* Neonatal intensive care at borderline viabilty – is it worth it. Early Hum Dev 2004; 80:103–13.
25. Bayerische Perinatale Studie. www.baq-bayern.de
26. *Juretić E, Kalafatić D.* Perinatalni mortalitet u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a u Zagrebu u 2004. godini. Gynaecol Perinatol 2005;14 (Suppl 3):S40–4.
27. *Filipović-Grčić, Kniewald H, Grizelj-Šovagović R i sur.* Smrtnost novorođenčadi u Republici Hrvatskoj u 2004. godini. Gynaecol Perinatol 2005;14(Suppl 3.):S27–31.
28. *Stanojević M.* Opremljenost rodilišta u Republici Hrvatskoj 2003. godine. Gynaecol Perinatol 2004;13(suppl 3):36–44.
29. *Hrvatsko društvo za perinatalnu medicinu HLZ-a.* Prijedlog organizacije perinatalne zaštite u Republici Hrvatskoj. Gynaecol Perinatol 2003;12:87–99.
30. *Polak-Babić J.* Opremljenost rodilišta u Republici Hrvatskoj u 1999. godini. Neonatološka djelatnost. Gynaecol Perinatol 2000;9(Suppl 2): 123–7.
31. Bayerische Perinatalstudie. Qualitätssicherung Neonatologie. Ergebnisse 1999.
32. *Swyer P.* The regional organization of special care for the neonate. Pediatr Clin North Am 1970;17:761–76.
33. *Russel P, Gardiner SH, Nichols EE.* A conceptual model for regionalisation and consolidation of obstetric-gynecologic service. Am J Obstetr Gynecol 1975;121:756–64.
34. *Committee on Perinatal Health.* Toward improving the outcome of pregnancy. Recommendations for the regional development of maternal and perinatal health services. White Plains: The National Foundation – March of Dimes; 1976, str. 1–38.
35. *Usher R.* Changing mortality rates with perinatal intensive care and regionalization. Seminar Perinatol 1977;1:309–19.
36. *Gessner BD, Muth TT.* Perinatal care regionalization and low birth weight infant mortality rates in Alaska. Am J Obstetr Gynecol 2001; 185:623–8.
37. *Dražančić A.* Organizacija perinatalne zaštite. 11. perinatalni dani, Zbornik radova, Zagreb 1984. Čakovec: Zrinski: 1984, str. 49–57.
38. *Dražančić A, Filipović-Grčić B, Rodin U.* Regionalizacija perinatalne zaštite. 20. perinatalni dani »Ante Dražančić«, Zagreb 2003. Gynaecol Perinatol 2003;12(Suppl 1):124–34.
39. *Kuvačić I, Kalafatić D, Letica-Protega N.* »Transport in utero« u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a u Zagrebu u 2003. godini. Gynaecol Perinatol 2004;13(Suppl 3.):30–2.
40. *Nikolić E, Filipović-Grčić B, Dražančić A.* Transport ugrožene novorođenčadi »k sebi« i regionalna organizacija perinatalne zaštite. Gynaecol Perinatol 2002;11:25–34.
41. *Dražančić A.* Antenatalna zaštita. 1. jugoslavenski kongres perinatalne medicine, Zagreb 1982. Čakovec: Zrinski; 1984, str. 11–55.
42. Statistički ljetopis. Zagreb: Državni zavod za statistiku 2004.
43. Perinatologia Slovenica 1995. Ljubljana: Research Unit of the Department of Obstetrics and Gynaecology, University Medical Centre, 1995.
44. *Kos M, Dražančić A, Rodin U.* Patoanatomski uzroci perinatalnih smrti i njihova korelacija s kliničkim dijagnozama u Republici Hrvatskoj u 2004. godini. 13. savjetovanje o perinatalnom mortalitetu Hrvatske. Gynaecol Perinatol 2005;14 (Suppl 3):S32–39.
45. *Dražančić A.* Trideset pet godina hrvatske perinatologije. Gynaecol Perinatol 1999;8 (Suppl 1):3–14.

Pisma uredniku
Letters to the Editor

PRIMARNI LIMFOM KOSTI – SCINTIGRAFIJA KOSTI I SCINTIGRAFIJA SA 67-GA

PRIMARY BONE LYMPHOMA – BONE AND 67-GALLIUM SCINTIGRAPHY

Poštovani gospodine uredniče,

U članku pod naslovom »Radiološki prikaz primarnog limfoma kosti – retrospektivna studija« autora Kristina Potočki i sur., Liječ Vjesn 2006;128:274–278, spominju se i nuklearnomedicinske metode scintigrafija kosti i scintigrafija galijem. Smatram potrebnim pojasniti o kakvim je metodama riječ, njihovim karakteristikama, kao i njihovu mjestu i ulozi u dijagnostici primarnog limfoma kosti.

Sposobnost difosfonatnih spojeva (-MDP, -HMDP) obilježenih s 99m-Tc (tehnecij) da se u lezijama u kostima nakupljaju znatno intenzivnije negoli u zdravoj kosti razlogom je da je scintigrafija kosti već više od trideset godina jedna od najizvođenijih nuklearnomedicinskih metoda. Metoda pokazuje aktivne procese u kostima, predstavlja odraz funkcije koštanog sustava, vrlo je osjetljiva, osjetljivija od radioloških, osobito rendgena, tako da se lezije u kostima vide znatno ranije. Odnos između kinetike koštanih stanica i prokrvljenosti omogućava uočavanje i vrlo malih promjena. One nakupljaju radiofarmak dva do tri puta intenzivnije od normalne kosti, tako da scintigram kosti u pravilu pokaže više lezija od radioloških metoda.[1–3]

Kao nedostatak navodi joj se nespecifičnost – sličan nalaz mogu imati upalni, traumatski ili neoplastični procesi. Međutim, ako se objedine svi podaci o bolesniku, uzmu u obzir parametri koji nam stoje na raspolaganju te ako postoji dobra suradnja s kliničarima, onda je nespecifičnost metode svedena na minimum. Podaci o tome radi li se o solitarnoj ili multiplim lezijama, njihovoj raspodjeli i načinu distribucije radiofarmaka mogu pridonijeti diferencijalnoj dijagnozi. Mogućnost odabira najpogodnijeg mjesta za punkciju/biopsiju također značajno pridonosi ranom i sigurnom postavljanju dijagnoze.

U dijagnostici primarnog limfoma kosti (PLK), imajući u vidu simptomatologiju, scintigrafija kosti bit će možda jedna od prvih pretraga koja će se napraviti. Scintigram cijeloga tijela dat će dobar uvid u tip raspodjele radiofarmaka; u primarnom limfomu kosti prevladava osteolitička komponenta, u sekundarnom (SLK) osteoplastična. Nadalje, PLK može biti solitarni i multifokalni. Za multifokalni dosta je karakteristična zahvaćenost lubanje u kombinaciji s dugim kostima, što nije tako uobičajeno za SLK.[4] U PLK češća je hiperkalcemija, a što se na scintigramu vidi kao nakupljanje radiofarmaka u onim organima gdje postoji metastatska kalcifikacija – pluća, želudac... Smatra se da nastaje kao posljedica oslobađanja citokina koji stimuliraju osteoklaste.[5]

Dok scintigram kosti pokazuje reakciju kosti na prisutnost lezije, radiofarmak koji će pokazati prisutnost živih tumorskih stanica, što će biti odraz vijabilnosti tumora, jest 67-Ga (galij) citrat. Iako će pokazati istu distribuciju lezija kao i scintigram kosti s 99mTc-difosfonatnim spojem, ova dva radiofarmaka lezije prikazuju različitim mehanizmima, pa ih možemo smatrati komplementarnim metodama.[6,7] Samo temeljem njihove usporedbe može se razlučiti galij-pozitivan od galij-negativnog nalaza.

Mehanizam nakupljanja 67-galija u neoplazmama smatra se da je u vezi s prisutnošću receptora za transferin na tumorskim stanicama, koji onda veže konpleks 67-Ga-transferin.[8] Ako postoji i zahvaćenost mekih česti, galij će to jasno pokazati i dobro će korelirati sa kliničkom remisijom.[9] Scintigram kosti će to na ranoj statičkoj snimci prikazati kao izraženiji krvni prostor, dok će na kasnoj snimci kosti djelovati scintigrafski »šire«.[4]

67-Ga citrat ima visoku osjetljivost i specifičnost u dijagnostici limfoma, praćenju odgovora na liječenje, kao i pojavi recidiva bolesti. Intenzitet nakupljanja radiogalija opada znatno brže u slučaju pozitivnog odgovora na liječenje u odnosu na scintigram kosti, kao i u odnosu na radiološke metode.[6,7,10] S obzirom na to da postoji vrlo mali postotak galij-negativnih limfoma, potreban je bazični scintigram prije početka liječenja da bi se izbjegla kriva interpretacija nalaza.[9] Isto tako, nakon završetka liječenja treba proći 4–6 tjedana do prve kontrolne scintigrafije galijem-67 da bi se izbjegli lažno negativni nalazi.

Doc. dr. sc. Ksenija Kovačić, dr. med.
Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu
KB »Sestre milosrdnice«

LITERATURA

1. *Francis MD, Fogelman I.* 99mTcDiphosphonate Uptake Mechanism on Bone. U: Fogelman I, ur. Bone Scanning in Clinical Practice. Stuttgart: Springer Verlag; 1987, str 7–16.
2. *Matin P.* Basic Principles of Nuclear MedicineTechniques for Detection and Evaluation of Trauma and Sports Medicine Injuries. Sem Nucl Med 1988;18:90–112.
3. *Mettler FA, Guiberteau MJ, ur.* Essentials of Nuclear Medicine Imaging. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006, str. 243–5.
4. *Krishnan A, Shirkhoda A, Tehranzadek J, Armin AR, Irwin R, Les K.* Primary Bone Lymphoma: Radiographic – MR Imaging Correlation. Radiographics 2003;23:1371–83.
5. *Lorberboym M, Bergman D, Kim CK.* Metastatic Calcification of Multiple Visceral Organs in Non-Hodgkin's Lymphoma. J Nucl Med 1995; 36:820–1.
6. *Bar-Shalom R, Israel O, Epelbaum R i sur.* Gallium-67 Scintigraphy in Lymphoma with Bone Involvement. J Nucl Med 1995;36:446–50.
7. *Yuki M, Narabayashi I, Yamamoto K i sur.* Multifocal Primary Lymphoma of Bone: Scintigraphy and MR Findings before and after Treatment. Radiation Med 2000;5:305–10.
8. *Mettler FA, Guiberteau MJ, ur.* Essentials of Nuclear Medicine Imaging. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006, str. 325–9.
9. *Stroszynski C, Oellinger J, Hosten N i sur.* Staging and Monitoring of Malignant Lymphoma of the Bone: Comparison of 67-Ga Scintigraphy and MRI. J Nucl Med 1999;40:387–93.
10. *Israel O, Mekel M, Bar-Shalom i sur.* Bone Lymphoma: 67Ga Scintigraphy and CT for Prediction of Outcome After Treatment. J Nucl Med 2002;43:1295–303.

Odgovor na pismo

Primarni limfom kosti – scintigrafija kosti i scintigrafija sa 67-Ga

Poštovani gospodine uredniče,

U članku pod naslovom »Radiološki prikaz primarnog limfoma kosti – retrospektivna studija« autora K. Potočki i sur., Liječ Vjesn 2006;128:274–278, napomenute su nuklearnomedicinske metode scintigrafija kosti i scintigrafija galijem.

Doc. dr. sc. Ksenija Kovačić iz Klinike za onkologiju i nuklearnu medicinu KB »Sestre milosrdnice« obratila se pismom pojasnivši o kakvim je metodama riječ, o njihovim karakteristikama i mjestu u dijagnostici primarnog limfoma kosti, smatrajući da scintigrafija kostiju može biti jedna od prvih pretraga.

Dijagnoza limfoma temelji se na histološkom nalazu, dok slikovne tehnike služe za procjenu proširenosti bolesti. Za pravilno uzimanje materijala potrebno je odrediti optimalno mjesto za uzimanje uzorka te u skladu s time potvrdu ili isključenje dijagnoze primarnog limfoma kosti. U toj procjeni i određivanju mjesta rabe se radiološke pretrage koje obuhvaćaju standardnu radiološku obradu kostiju i kompjutoriziranu tomografiju (CT) jer pokazuju morfološke osteolitičke i osteosklerotične promjene. Rutinska obrada limfoma uključuje i MSCT vrata, prsnog koša, trbuha i zdjelice te PET scintigrafiju cijelog tijela.

Promjene na kostima, koje mogu biti solitarne i multifokalne, dokazuju se 99m Tc-difosfonatnim spojem a dokaz živih stanica, što uključuje i meka tkiva, 67-Ga citratom.

U slučaju negativnog nalaza moguće je učiniti i scintigrafiju koštane srži obilježenim antigranulocitnim protutijelima.

Cijeneći kvalitetu i važnost scintigrafske tehnike, moramo prihvatiti tehnološki napredak i primjenu PET-a i nadasve potreban ekipni rad kliničara i dijagnostičara u postavljanju dijagnoze i praćenju bolesnika te efekta terapije.

Možemo zaključiti da u dijagnostičkom postupku treba primijeniti metodu koja će dati nedvojbenu dijagnozu kada je god to moguće.

S poštovanjem

Prof. dr. sc. Kristina Potočki i sur.

ANEMIJA NAKON TRANSPLANTACIJE BUBREGA

ANAEMIA AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

Poštovani gospodine glavni uredniče,

Kronična anemija, koja je čest nalaz u bolesnika s kroničnim zatajivanjem bubrega, jasno je povezana s pobolјevanjem i smrtnosti od srčano-žilnih bolesti među kojima su najčešće hipertrofija lijeve klijetke, ishemijska bolest srca, kongestivno zatajivanje srca, moždano-žilne bolesti i aterosklerotska bolest perifernih arterija.[1–3] Radi prevencije srčano-žilnih odnosno moždano-žilnih komplikacija, kao i mogućnosti odgađanja završnog stadija kroničnog zatajivanja bubrega, liječenje bubrežne anemije treba započeti u ranom stadiju oštećenja funkcije bubrega kada se vrijednosti hemoglobina snize ispod 110 g/l.[4–6] Od 1988. godine se bubrežna anemija vrlo uspješno liječi s pomoću rekombiniranoga humanog eritropoetina, uz parenteralnu nadoknadu željeza i dodatak vitamina C.[7]

Nakon uspješne transplantacije bubrega u većine bolesnika postepeno dolazi do normaliziranja koncentracije hemoglobina, ali je oko 20% bolesnika i dalje anemično.[8,9] Poznato je da u općoj populaciji kronična anemija uzrokuje nastanak hipertrofije lijeve klijetke, koja je čimbenik rizika srčano-žilne smrtnosti.[10] Može se pretpostaviti da u bolesnika s bubrežnim presatkom postoji slična povezanost između anemije i srčano-žilne bolesti. Novija istraživanja u bolesnika s bubrežnim presatkom pokazuju da, slično kao u predijaliznih bolesnika odnosno u općoj populaciji, postoji čvrsta veza između anemije i pobolјevnja od srčano-žilnih bolesti.[11] Bolesnici s bubrežnim presatkom razlikuju se od ostalih bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti ponajprije po tome što su dodatno opterećeni neizbježnom imunosupresivnom terapijom koja može imati izravne učinke na pogoršanje anemije. Zaista, široki spektar varijabilnosti prevalencije poslijetransplantacijske anemije vjerojatno je odraz razlika u primjeni antiproliferativnih imunosupresivnih lijekova (npr. azatioprin, mikofenolat-mofetil i sirolimus) koji mogu izravno, ali na različitim nivoima inhibirati eritropoezu.[12,13] Drugi čimbenici koji se obično dovode u vezu s poslijetransplantacijskom anemijom uključuju dob primatelja i ženski spol, dob davatelja, kao i primjenu inhibitora enzima angiotenzin-konvertaze ili blokatora angiotenzinskih receptora (vjerojatno se radi o učinku ovih lijekova na tip 1 receptora za angiotenzin II čija je izraženost pojačana u matičnim stanicama crvene loze u anemičnih bolesnika).[14] Za razumijevanje patofiziologije srčano-žilne bolesti nakon transplantacije bubrega važno je znati da i drugi imunosupresivni lijekovi mogu imati ulogu u njezinu nastanku izravno oštećujući bubrežnu funkciju (npr. kalcineurinski inhibitori) ili pojačavajući rizične čimbenike kao što su hipertenzija, hiperlipidemija i smanjena tolerancija glukoze (npr. kortikosteroidi i kalcineurinski inhibitori).[3] Patofiziologija anemije i srčano-žilne bolesti nakon transplantacije bubrega odraz je složenog međudjelovanja bubrežne funkcije, imunosupresije i mnogih drugih čimbenika. Ipak, do danas ne postoje ciljana, dugoročna istraživanja koja bi konačno prosudila dugoročni utjecaj bubrežne anemije u bolesnika s funkcionirajućim presatkom bubrega na pobolјevanje i smrtnost od srčano-žilnih bolesti.

Nedavno su objavljeni rezultati retrospektivnog istraživanja iz jednog centra za bolesti bubrega, elektrolita i arterijsku hipertenziju, u kojem su istraženi činitelji vezani uz nastanak anemije 12 mjeseci nakon transplantacije bubrega.[15] Prevalencija anemije (koja je definirana kao Hb < 120 g/l) na kraju prvog mjeseca nakon transplantacije, 3 i 12 mj. nakon uspješne transplantacije bubrega bila je 75%, 43% odnosno 20,3%,[15] što se bitno ne razlikuje od prije zabilježene

prevalencije.[13,16] Prvi mjesec nakon transplantacije bubrega anemija je vrlo česta zbog gubitka krvi tijekom i nakon operacije, čestog vađenja krvi zbog laboratorijskih analiza, sporog i nepotpunog oporavka sinteze eritropoetina i infektivnih komplikacija. Ranoj poslijetransplantacijskoj anemiji mogu pridonijeti manjak željeza, vitamina B12, folata, supresija koštane srži i komplikacije liječenja imunosupresivnim lijekovima.[17] Sinteza eritropoetina u bubregu počinje odmah nakon transplantacije, ali potpuni oporavak nastupa tek poslije uspostavljanja pune funkcije presatka. Izuzetak su bolesnici s autosomno-dominantnom policističnom bolesti bubrega u kojih obično nije smanjeno stvaranje endogenog eritropoetina i u kojih je rijetko zabilježena poslijetransplantacijska anemija.[12]

Imoagene-Oyedeji i sur.[15] utvrdili su da je 83% bolesnika koji su imali anemiju 12 mj. nakon transplantacije, poslijetransplantacijsku anemiju imalo i 3 mj. nakon transplantacije bubrega, kao i da postoji bitna veza između poslijetransplantacijske anemije i starije dobi donora odnosno smanjene funkcije presatka, kao i obrnuta veza s muškim spolom. Na temelju ovog istraživanja[15] nije bilo moguće ustanoviti učinke antiproliferativnih agensa na poslijetransplantacijsku anemiju, budući da su svi bolesnici bili liječeni mikofenolat-mofetilom (MMF). Neka ranija istraživanja pokazala su da MMF može uzrokovati anemiju direktnim mijelosupresivnim učinkom.[18,19] U suprotnosti s nekim drugim istraživanjima[12] Imoagene-Oyedeji i sur.[15] nisu potvrdili vezu između poslijetranplantacijske anemije i uporabe inhibitora enzima konvertaze angiotenzina (ACEi) odnosno blokatora receptora tip 1 za angiotenzin II (BRA). Jednoobrazna uporaba MMF u svih ispitanika mogla je sakriti potencijalne supresivne učinke ACEi odnosno BRA na sekreciju eritropoetina.[15] Uz izuzetak upadljive odsutnosti povezanosti između primjene ACEi odnosno BRA i anemije, drugi čimbenici rizika od nastanka anemije (spol, dob primatelja i davatelja) u istraživanju Imoagene-Oyedeji i sur.[15] potvrđuju rezultate do kojih su došli autori drugih studija novijeg datuma.[12,18,19] Ovo je istraživanje međutim prvo u kojem se dokazuje da je prisutnost anemije godinu dana nakon transplantacije u izravnoj vezi sa srčano-žilnom smrtnošću i smrtnošću općenito, neovisno o mnogim drugim poznatim čimbenicima rizika. Još je važnije da autori uvjerljivo dokazuju da je ta povezanost bila nezavisna od oštećene bubrežne funkcije.

Analiza citiranih istraživanja, kao i iskustva nefrologa u Republici Hrvatskoj koji se bave transplantiranim bolesnicima, jasno upućuju na to da ne postoje jasni stavovi u procjeni i liječenju poslijetransplantacijske anemije. Liječenje poslijetransplantacijske anemije ne provodi se rutinski, niti se posvećuje dovoljna briga nadoknadi željeza. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje do danas, usprkos često ponavljanom zahtjevu Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju, nije odobrio pripravke eritropoetina (Eprex i Recormon) niti za liječenje bubrežne anemije u predijaliznih bolesnika, što je jedan od preduvjeta da se indikacija za primjenu lijeka proširi i na bolesnike s poslijetransplantacijskom anemijom.

U svjetskim razmjerima potrebni su pojačani napori da se razviju smjernice za dijagnostičku prosudbu i liječenje poslijetransplantacijske anemije, ali usporedno s tim procesom treba odgovoriti na još neka otvorena pitanja: Koliki je utjecaj pojedinih imunosupresijskih protokola na nastanak poslijetransplantacijske anemije odnosno može li se ona ispraviti promjenom imunosupresijskog protokola? Jesu li bolesnici koji u terapiji imaju antiproliferativne imunosupresivne lijekove rezistentni na terapiju željezom ili terapiju egzogenim eritropoetinom? Koliko je u transplantiranih bolesnika nedostatak željeza uzrok anemije odnosno kakav je odgovor transplantiranih bolesnika na peroralnu nadoknadu željeza? Jesu li zaštitni učinci ACEi/BRA na srčano-žilne bolesti i očuvanje bubrežne funkcije važniji od njihove sklonosti da izazivaju poslijetransplantacijsku anemiju i mogu li se te dvije suprotnosti uskladiti? U međuvremenu, do danas je prikupljeno dovoljno podataka koji govore u prilog činjenici da prevencija poslije-transplantacijske anemije zaštitno djeluje na srčano-žilni sustav i presadak bubrega,[12,15,17,20] te da liječnici koji vode brigu o bolesnicima s transplantiranim bubregom trebaju procijeniti potrebu pojedinog bolesnika s poslijetransplantacijskom anemijom i poduzeti mjere za njezino ispravljanje.

Petar Kes, Nikolina Bašić-Jukić, Ivana Jurić i Iva Ratković-Gusić
Zavod za dijalizu, KBC Zagreb

LITERATURA

1. *Kes P, Druško Đ, Šefer S.* The natural history of myocardial disease in end-stage renal failure. Acta Clin Croat 1998;37:41–50.
2. *Kes P, Ljutić D.* Cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. Acta Med Croat 1998;52(Suppl 1):1–10.
3. *Kes P, Brunetta B, Bašić-Jukić N.* Određivanje srčanožilnog rizika prije transplantacije bubrega. Liječ Vjesn 2005;127:330–2.
4. *Kes P.* Povoljni učinci liječenja bubrežne anemije u ranim stadijima kroničnog zatajenja bubrega. Liječ Vjesn 2002;124:108–9.
5. *Kes P, Brunetta B.* Treba li potpuno ispraviti anemiju u bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega? Liječ Vjesn 2002;124:225–7.
6. *Jurić M, Rupčić V, Topuzović N i sur.* Hemodynamic changes and exercise tolerance in dialysis patients treated with erythropoietin. Nephrol Dial Transplant 1995;10:1398–404.
7. *Kes P.* Significance of correction of renal anaemia with erythropoietin in haemodialyzed patients. Acta Med Croat 2005;59(Suppl 1):148–54.
8. *Yorgin PD, Belson A, Sanchez J i sur.* Unexpectedly high prevalence of posttransplant anemia in pediatric and young adult renal transplant recipients. Am J Kidney Dis 2002;40:1306 –18.
9. *Hricik DE.* Anemia after kidney transplantation – Is the incidence increasing? Am J Transplant 2003;3:771 –2.
10. *Elhendy A, Modesto KM, Mahoney DW, Khandheria BK, Seward JB, Pellikka PA.* Prediction of mortality in patients with left ventricular hypertrophy by clinical, exercise stress, and echocardiographic data. J Am Coll Cardiol 2003;41:129 –35.
11. *Meier-Kriesch HU, Baliga R, Kaplan B.* Decreased renal function is a strong risk factor for cardiovascular death after renal transplantation. Transplantation 2003;75:1291–5.
12. *Vanrenterghem Y, Ponticelli C, Morales JM i sur.* Prevalence and management of anemia in renal transplant recipients: A European survey. Am J Transplant 2003;3:835 –45.
13. *Augustine JJ, Knauss TC, Schulak JA, Bodziak KA, Siegel C, Hricik DE.* Comparative effects of sirolimus and mycophenolate mofetil on erythropoeisis in kidney transplant patients. Am J Transplant 2004;4:2001–6.
14. *Gupta M, Miller BA, Ahsan N i sur.* Expression of angiotensin II type I receptor on erythroid progenitors of patients with posttransplant erythrocytosis. Transplantation 2000;70:1188 –94.
15. *Imoagene-Oyedeji AE, Rosas SE, Doyle AM, Goral S, Bloom RD.* Posttransplantion anemia at 12 months in kidney transplant recipients treated with mycophenolate mofetil: Risk factors and implications for mortality. J Am Soc Nephrol 2006;17:3240 –7.
16. *Mix TC, Kazmi W, Khan S i sur.* Anemia: A continuing problem following kidney transplantation. Am J Transplant 2003;3:1426 –33.
17. *Al-Uzri A, Yorgin PD, Kling PJ.* Anemia in children after transplantation: Etiology and the effect immunosuppressive therapy on erythropoesis. Pediatr Transplant 2003;7:253–46.
18. *Arbeiter K, Greenbaum L, Balzar E i sur.* Reproducible erythroid aplasia caused by mycophenolate mofetil. Pediatr Nephrol 2000;14: 195–7.
19. *European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group.* Mycophenolate mofetil in renal transplantation: 2-year results from the placebo-controlled trail. Transplantation 1999;68:391–6.
20. *Gouva C, Nikolopoulos P, Ioannidis JP, Siamopoulos KC.* Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: A randomized controlled trial. Kidney Int 2004;66:753–60.

In memoriam
Obituaries

Prim. dr. MARKO RUKOVANJSKI, mr. sc.
(1945.–2002.)



Primarijus dr. Marko Rukovanjski napustio nas je 2002. godine. Bio je specijalist kirurgije i neurokirurgije, što je rijetka iznimka među liječnicima u Hrvatskoj. Rođen je 1945. godine u Slavonskom Brodu, gdje je pohađao osnovnu školu i gimnaziju. Na Medicinskom fakultetu u Zagrebu diplomirao je 1968. godine, a nakon završenoga liječničkog staža u Zagrebu i šestomjesečnog sekundarijata na kirurgiji u Našicama zaposlio se 1971. godine na Odjelu za kirurgiju Opće bolnice u Osijeku.

Prim. dr. Marko Rukovanjski radio je na osječkoj kirurgiji više od 20 godina. Dvije godine je radio kao sekundarni liječnik, a nakon toga je obavio specijalizantski staž. Specijalistički ispit iz opće kirurgije položio je 1977. godine u bolnici »Sestre milosrdnice« u Zagrebu, pred komisijom kojoj je predsjedavao prof. dr. Branko Oberhofer. Već kao specijalizant opće kirurgije dr. Marko Rukovanjski isticao se izuzetnom kulturom, širokim općim i medicinskim obrazovanjem. Njegov pristup bolesniku uvijek je bio i ostao primjeren: maksimalno ozbiljan, savjestan i odgovoran, uporan te jasan i jednostavan. Težio je jednostavnim načinom razjasniti složene kirurške probleme. Imao je osobitog dara za edukaciju zdravstvenog osoblja. Godinama je predavao Kirurgiju u školi za medicinske sestre, koje su ga kasnije posebno cijenile u njihovu zajedničkom radu na Odsjeku za abdominalnu kirurgiju i Odsjeku za traumatologiju.

Izuzetan kirurški interes i polet u mladim danima odveo ga je na specijalizaciju neurokirurgije. Prof. dr. Đuro Vranković, tada voditelj Jedinice za neurotraumatologiju, uočio je sve vrijednosti mladog dr. Marka Rukovanjskog i zainteresirao ga za neurokirurgiju. Uz utemeljitelja osječkog Odjela za neurokirurgiju, prof. dr. Đuru Vrankovića, dr. Marko Rukovanjski bio je niz godina jedini liječnik na osnovanom Odsjeku za neurokirurgiju, a na specijalizaciji iz neurokirurgije bio je u Klinici za neurokirurgiju KBC-a Zagreb, od 1984. do 1987. godine.

Nakon povratka sa specijalizacije, primarijus Rukovanjski redovito je dežurao u hitnoj službi, ali i bio zadužen za sva hitna neurokirurška stanja u tim dežurstvima. Četiri godine iscrpljujućih dvostrukih dežurstava, brzo rastući broj elektivnih neurokirurških zahvata i stalne neurokirurške pripravnosti prethodile su razvoju teške bolesti koju je preživio nakon višemjesečnog liječenja, unatoč početnom otvorenom pesimizmu najvrsnijih stručnjaka. Nije se ni oporavio od bolesti, a prošao je kroz ratno razdoblje. Kao kirurg po pozivu, a ne po zanimanju, nije htio napuštati Osijek, sve dok nije započeo ravnati, kao rekonvalescent, dislociranim ratnim kirurškim stacionarom u Donjem Miholjcu.

Neurokirurškom poslu vratio se u znatno lakšim uvjetima – u osamostaljenom Odjelu za neurokirurgiju, u kojem je broj specijalista i specijalizanata neprekidno rastao. Međutim, nova teška bolest pojavila se 1996. godine, ali je i ovaj put oporavak izvanredan te su mnogi oko njega gotovo zaboravili njegove bolesti.

Primarijus Rukovanjski postao je rukovoditeljem Odjela za neurokirurgiju 1997. godine. Tijekom 2000. i 2001. godine, Odjel za neurokirurgiju je pod vodstvom primarijusa Rukovanjskog prešao u novu fazu razvoja, s novom operacijskom dvoranom i sa suvremenom operacijskom opremom, povećavajući broj operacija i šireći operacijski program.

Neprolazne zasluge pokojnog primarijusa Rukovanjskog za razvoj Odjela za neurokirurgiju KB Osijek su: dugogodišnji pionirski rad, uz prof. Vrankovića, na utemeljenju osječke neurokirurgije; uvođenje mikrokirurgije u rutinski rad osječke neurokirurgije – posebice u kirurgiji perifernih živaca i u kirurgiji tumora lubanjske baze; bio je oslonac i nositelj operativnog programa Odjela dugi niz godina; u rad Odjela uvodio je nove operacijske postupke u kirurgiji perifernih živaca, u kirurgiji kralježnice i hidrocefalusa. Širokim medicinskim znanjem i velikim kliničkim iskustvom godinama je odgajao mlađe neurokirurge Odjela i bio im mentor, a osoblje Odjela je neprekidno poučavao.

Primarijus Rukovanjski je, tijekom neurokirurške specijalizacije, završio postdiplomski studij iz neurologije i 1994. godine obranio magistarski rad u kojem je obradio rezultate svog višegodišnjeg rada u području mikrokirurgije perifernih živaca. Iste godine stekao je i primarijat. Stručne radove počeo je objavljivati kao kirurg, a za specijalizacije iz neurokirurgije objavljivao je radove u međunarodnim indeksiranim publikacijama. Objavio je 12 različitih radova u indeksiranim publikacijama, od kojih pet u onim najznačajnije indeksiranim. Bio je aktivni sudionik više međunarodnih neurokirurških skupova najvišeg ranga. U nastavi kirurgije i neurokirurgije sudjelovao je gotovo 20 godina i bio je viši predavač pri Katedri za kirurgiju Medicinskog fakulteta u Osijeku.

Primarijus Marko Rukovanjski bio je razborit kliničar i iskusan operater koji nije bio impresioniran brojnim tehnološkim novostima. Razumnom kliničkom prosuđivanju, kojemu je bio sklon još od studentskih dana demonstrature kog prof. Pavla

Sokolića, uvijek je bez oklijevanja davao prednost, i o tome uvijek poučavao. Njegovu neurokiruršku karijeru obilježavali su najveća upornost i marljivost i u najtežim uvjetima; visoka profesionalnost i moralnost; čvrsti oslonac na kirurške principe koje je stekao na osječkoj kirurgiji; veliko i raznovrsno operacijsko iskustvo i posvećenost najčešćim i klasičnim neurokirurškim izazovima; razborito je nastojao pronaći ravnotežu između prokušane konzervativnosti i rizika od proširenja postojećih granica. Sve to bilo je neprekidno obavijeno njegovom izrazitom ljudskom i kirurškom samozatajnošću, kao i posebno izraženom kolegijalnošću.

Većina hrvatskih neurokirurga osjećala se privilegiranim zbog svog prijateljstva ili poznanstva s doktorom Rukovanjskim, osvojena besprimjernim spojem njegove jednostavnosti, dobrote i prijateljstva, učenosti i prokušane kirurške vještine te priznate neurokirurške sposobnosti.

Doktor Marko Rukovanjski samozatajno se suočio i s trećom teškom bolesti u zadnjih 12 godina svog života. Preminuo je 7. listopada 2002. godine. Ljudi koji su ga poznavali izdvajali su ga među ostalima, i zadržali u sjećanju, zbog njegovih najvećih vrlina: nesvakidašnje dobrote, iskrenosti i poštenja, plemenite jednostavnosti i nezgranično toplog prijateljstva.

Mr. sc. Ivan Hećimović, prim. dr. med.
Doc. dr. sc. Damir Kovačić, prim. dr. med.

Prof. dr. sc. JAGODA BOLČIĆ WICKERHAUSER

(27. 6. 1926. – 15. 4. 2006.)



Ne, gospođa Profesor nije umrla. To ne može biti. To se jednostavno nije dogodilo.

Stojim u dvorani za ispraćaje zagrebačkog Krematorija i slušam govornika koji isprekidanim glasom čita nadgrobni govor. U proljetnom danu svjetlost ovoga svijeta obasjava mnoga poznata i dobro znana lica. Anesteziolozi. Ljudi koji svakog dana gledaju Smrti u lice. I svaki od njih će ju jednom uistinu i sresti. Sada smo svi ovdje na zadnjem ispraćaju gospođe Profesor. Skupili smo se u neveliku prostoru. Može li u taj prostor stati cijeli jedan život?

Protivno pravilima hrvatske slovnice, koja bi zahtijevala da pišem Profesorica, u neveliku tekstu zadržat ću obje riječi – gospođa Profesor. zadržat ću ih zato što i jedna i druga, i gospođa i Profesor, jesu temeljne odrednice njezina života.

Gospođa Profesor je rođena 27. lipnja 1926. u Daruvaru od majke Alme Gregorić i oca Ive Bolčića. Osnovnu i srednju školu završila je u Zagrebu, gdje se 1945. godine upisala na Medicinski fakultet. Bila je izvrsna studentica. Obvezatni liječnički staž obavila je u Sisku, gradu kojeg će se uvijek rado sjetiti. Mjesto u Kirurškoj klinici na Rebru dobila je 1953. godine. Upisala je šestomjesečni tečaj anesteziologije koji je vodio dr. Andrija Longhino. Preporuka prof. dr. Andrije Štampara vodi je u Dansku, u Kopenhagen gdje će provesti godinu dana na međunarodnom tečaju iz anesteziologije. Završava ga s odlikom, vraća se u Zagreb i 1957. godine polaže specijalistički ispit. U Kirurškoj klinici osniva i vodi Odjel za anesteziologiju i reanimaciju. Taj će Odjel kasnije prerasti u Zavod za anesteziologiju i intenzivno liječenje i konačno postati klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Asistenticom je postala 1953., a habilitacijsko predavanje »Principi izbora anesteziooloških postupaka« održala je 30. listopada 1968. Godinu kasnije osniva časopis »Anesthesiologia Iugoslavica« i bude mu prvom urednicom.

Doktorirala je obranom teze »Istraživanje površinske napetosti pluća nakon masne embolije eksperimentalno izazvane u životinje«. Zbog toga je istraživanja tri mjeseca boravila u Beču. Taj će boravak obilježiti njezin život i ostaviti neizbrisive uspomene i prijateljstva. Profesoricom Medicinskog fakulteta u Zagrebu postaje nakon izbora 1977. godine.

Predani rad u kliničkoj anesteziologiji i stalna napredovanja u znanstvenim i nastavnim zvanjima vode je do mjesta redovite sveučilišne profesorice i prve pročelnice Katedre za anesteziologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Katedra je iz raznih razloga dugo bila u stadiju osnivanja, od 1974. do 1992. godine, pa će i Skopje i Beograd i Ljubljana imati Katedru prije nego Zagreb. Iskustvima prikupljenim u tome dugom slijedu događaja koristila se kasnije gospođa Profesor pomažući nesebično Medicinskom fakultetu u Prištini.

Problemi struke bili su joj dobro poznati. Sudjelovala je u osnivanju Sekcije za anesteziologiju Zbora liječnika Hrvatske 1962. godine. Bila je i njezinom predsjednicom u razdoblju od 1970. do 1974. godine. Suosnivateljica je i Udruženja anesteziologa Jugoslavije.

Ne predaje gospođa Profesor samo studentima, već je tražena i rado viđena predavačica na brojnim anesteziološkim skupovima, kako domaćima (Dubrovnik, Zagreb, Beograd, Skopje, Split, Slavonski Brod, Plitvice, Opatija) tako i inozemnima (Varna, Izmir, London, Graz, Prag, Zürich, Milano, Trst, Padova, Lisabon, Prag). Pozvanom predavačicom bila je 1974. godine u Americi na University of Alabama School of Mediicne, Department of Anesthesiology. Posebno priznanje znači joj poziv da bude redovita pozvana predavačica na Internationaler Fortbildungskurs für klinische Anaesthesie, deset puta uzastopce u redovitim razmacima od dvije godine. Ti su se tečajevi održavali u njemačkom gradu Homburg/Saar, a vodio ih je prof. dr. K. Hutschenreuter. Gospođa Profesor je bila jedina pozvana predavačica s područja tadašnje Jugoslavije.

Međunarodni nastupi donijet će joj osobna priznanja, ali će i brojni njezini učenici od toga imati izravne koristi. Do nedavnog vremena s njezinim se potpisom moglo ući, i biti ozbiljnim gostom, u gotovo svakoj poznatijoj europskoj anesteziološkoj kući.

Osim govorene, vladala je majstorski i pisanom riječju. O tome svjedoče brojni stručni i znanstveni radovi razasuti u domaćoj i inozemnoj anesteziološkoj literaturi. Nije ih moguće nabrojiti u kratkom vremenu i na malenu prostoru. Posebnu pozornost privući će rad tiskan u glasovitome britanskom anesteziološkom časopisu o uzastopnim anestezijama halotanom, bez ikakvih posljedica za bolesnika, u vrijeme kada se halotan našao na popisu anestetika koji mogu oštetiti jetra. Međutim, najhrabriji tekst će ostati onaj o Domovinskom ratu iz 1992. godine, također tiskan u tada nesklonom britanskom okružju. Treba li Veličina veće potvrde? Svoje pisanje nije omeđila samo svojom strukom. Sudjelovala je i u stvaranju udžbenika iz drugih struka. Ne smije se ovdje izostaviti »Kirurgija« Ivana Prpića koja je doživjela nekoliko izdanja i za studente medicine i za medicinske sestre. Sudjelovala je gospođa Profesor i u stvaranju prvih zakonskih propisa o utvrđivanju smrti mozga. Tim propisima anesteziolozi u Hrvatskoj će dobiti iznimno mjesto u medicinskoj praksi: bez njihova potpisa ni danas se ne smije proglasiti smrt mozga. Njezinom zaslugom razlučene su uloge anesteziološkog tehničara i liječnika anesteziologa pa je samo liječnik anesteziolog onaj koji smije davati anesteziju.

Na domaćem području dobit će gospođa Profesor brojna priznanja. U povodu 50. obljetnice Medicinskog fakulteta u Zagrebu Zbor liječnika Hrvatske dodijelio joj je Spomen-plaketu 1967. godine. Sam Medicinski fakultet dodijelio joj je Priznanje za osobito zalaganje i doprinos u radu 1976. godine. Predsjednik tadašnje Jugoslavije odlikovao ju je Ordenom rada sa srebrnim vijencem 1972. godine. Anesteziolozi će njezine zasluge posebno prepoznati 1979. godine dodjelom medalje »Dr. Ivan Bettini«. Posebno drago priznanje bit će joj i izbor za člana Europske anesteziološke akademije 28. svibnja 1983. godine.

Treba li uopće reći da je gospođa Profesor bila načitana osoba koja je svjetske klasike mogla čitati u izvorniku na engleskom, njemačkom i francuskom jeziku? Erudicija će učiniti da njezina predavanja ostanu u sjećanju brojnim generacijama slušača, kako po uspjelim »štiklecima«, tako i po šalama kojima je redovito znala začiniti tešku anesteziološku materiju.

I tako…

Stojim u dvorani za ispraćaje zagrebačkog Krematorija. Čini mi se da će se među prisutnim anesteziolozima raširiti onaj poznati šapat koji sam toliko puta slušao sa strahopoštovanjem tijekom svojih specijalizantskih dana na Rebru: »Gospođa Profesor je u operacijskom traktu…«

Ne, nije umrla. Duše su besmrtne. Ne može se prekinuti duhovni odnos majke i sina, žene i muža, učenika i učitelja. Nije umrla. Otišla je u neki nebeski operacijski trakt. Ondje daje božansku anesteziju, samo njoj znanu. Mi, učenici, prijatelji, poštovaoci, a i oni drugi, ostat ćemo svaki u svome malom životnom prostoru znajući da je barem jedan njegov dio ispunjen uspomenom na gospođu Profesor – Jagodu Bolčić Wickerhauser.

Prim. dr. sc. Ante Sekulić

Prikazi knjiga
Book reviews

HRVATSKO MEDICINSKO NAZIVLJE
U povodu Loknarova
»Rječnika latinskoga i hrvatskoga medicinskoga nazivlja«*

U hrvatskoj su medicini u uporabi istodobno tri terminologije: latinska (bolje reći srednjovjekovna latinsko-grčka), pohrvaćena latinska (hrvatske usvojenice) i narodna. Primjer: tuberculosis – tuberkuloza – sušica ili carcinoma – karcinom – rak. U tom trodijelnom nazivlju latinsko nazivlje zbog svoje jednoznačnosti služi za pisanje dijagnoza gdje ne smije biti jezične maštovitosti kao u lijepoj književnosti. Kroatiziranim latinskim nazivljem, tj. latinskim nazivima koji su prilagođeni duhu i oblicima hrvatskoga jezika, pišu se medicinski tekstovi, ali ono služi i za kolokvijalnu komunikaciju među liječnicima. Za treće, narodno nazivlje, koje bi trebalo služiti za sporazumijevanje s bolesnicima, moglo bi se gotovo reći da izumire. Stoga je hvalevrijedan pokušaj Vladimira Loknara da svojim opsežnim rječnikom (950 stranica)[1] pokuša spasiti narodno nazivlje od zaborava. Učinio je to u posljednji čas jer u novije doba angliziranje medicinskoga nazivlja (šok, stres, laser, AIDS, stent itd. te, osobito, anglosaska eponimija) prijeti da poput pošasti potisne i ono malo narodnih naziva koji su nekako preživjeli do naših dana.

Istina, bilo je i prije Loknara sličnih i vrlo vrijednih pokušaja, no oni gotovo nimalo nisu uspjeli pohrvatiti medicinsko nazivlje i uglavnom pripadaju povijesti. Tako je već u 19. stoljeću Ivan Dežman objavio knjigu *Ričnik ličničkoga nazivlja* (Zagreb, 1868.), Ante Kuzmanić *Ričnik likarskog nazivlja* kao dodatak svom priručniku za primalje (Zadar, 1875.), a Gustav Fischer knjižicu *Ljekarski provincijalizmi: Rječnik narodnih ljekarija* (Bjelovar, 1893.). I u 20. stoljeću tri su liječnika marljivo skupljala narodno medicinsko nazivlje. Najprije je Božo Peričić objavio *Medicinski rječnik njemačkoga i hrvatskoga jezika* (Zadar, 1906.), zatim Jozo Arambašin *Liječnički rječnik* (Split, 1913.; drugo izdanje Zagreb, 1940.) i Milan Nemičić *Medicinski rječnik* (Zagreb, 1913.). Otada do Loknara, dakle punih devedeset godina, nije bilo većega izdavačkog pokušaja.

U međuvremenu je Zborovo glasilo *Liječnički vjesnik* objavilo od 1902. do 1977. 36 članaka o terminološkim pitanjima (sabrao sam ih u *Bibliografiji LV-a 1877 – 1977;*[2] razdoblje nakon 1977. nije obrađeno). Prvi je bio 1902. članak tadašnjeg predsjednika Zbora Ladislava Rakovca *Hrvatska medicinska terminologija*, a slijedili su redom Božo Peričić, M. Černič, Lujo Thaller, Drago Perović, Vladimir Bazala, Z. Sušić, Vladimir Ćepulić, Tihomil Beritić, Teodor Dürrigl, Ivo Glavan, B. Antonin, Vladimir Dugački, Vinko Friščić i Vladimir Loknar.

Valja zabilježiti i tri organizirane terminološke djelatnosti u Zboru. Godine 1897. izabran je odbor sa zadatkom da sabire hrvatsko medicinsko nazivlje, no o njegovu djelovanju nemamo podataka. Godine 1969., 11. ožujka, osnovao je prim. Vinko Friščić iz Bjelovara Sekciju za hrvatski medicinski jezik s 87 članova[3] i u *Liječničkom vjesniku* počeo 1973. objavljivati građu za hrvatski medicinski terminološki rječnik. Rad Sekcije je nakon Friščićeva odlaska u Libiju 1973. zamro. Dvadesetak godina poslije, 7. listopada 1992., osnovao je Željko Poljak u Zboru Hrvatsko društvo za medicinsko nazivlje[4] i kao urednik uveo u *Liječničke novine* rubriku *Medicinska terminologija*.

Dodajmo da su se u Hrvatskoj dva liječnika posvetila isključivo medicinskom nazivlju kao profesionalni lektori ili urednici medicinskih izdanja te tako znatno utjecali na našu pisanu medicinsku riječ. Jedan je dr. Branko Erdeljac, koji je i profesor hrvatskoga jezika. On je 1975. na prijedlog urednika *Liječničkog vjesnika* Željka Poljaka (u vrijeme kad je glavni urednik bio Predrag Drobnjak) prihvatio mjesto lektora i to ostao do danas, radeći ustrajno i bez isticanja, ali rekordno dugo – više od tri desetljeća. Drugi je dr. Vladimir Loknar, koji je do mirovine radio u zagrebačkoj *Medicinskoj nakladi*. Medicinskoj javnosti postao je poznat kad je, kao i Erdeljac, pozvan da u *Liječničkom vjesniku* započne svojim člancima *Terminološku rubriku*, a još više kad je te članke skupio u knjizi *Teme iz medicinskog nazivlja* (1988.), namijenjenoj liječnicima kao jezični savjetnik. Iako je po naobrazbi liječnik, Loknar se jezično toliko izvještio da mu je 1994. objavljena knjiga *Latinske medicinske izreke,* a 1995. druga, *Rekli su o hrvatskom jeziku*.

Loknar je gradivo za svoj rječnik skupljao dvadesetak godina na karticama i tako obradio dvadesetak tisuća natuknica. Iako nije mogao obraditi cijelo nazivlje – to bi bio posao za neku instituciju sa skupinom istraživača – njegov je rječnik opširniji od svih prijašnjih. Naslov mu je malo neobičan – nije *latinsko-hrvatski,* nego *latinski i hrvatski*, a to stoga što autor ne želi ta dva jezika suprotstavljati; latinski se kroz tisućljetnu povijest duboko ukorijenio u hrvatski medicinski jezik i hrvatsku kulturu. Za razliku od svojih prethodnika, Loknar nudi, uz narodno nazivlje, pohrvaćene latinske i grčke nazive, pri čemu mu latinski termini zapravo služe tek kao abecedarij (uz latinske uvrstio je i neke suvremene termine iz svjetskih jezika, npr. drainage, bypass). Osim toga, za mnoge pojmove nudi i novotvorenice što ih je sam stvorio, po uzoru na Bogoslava Šuleka koji je u 19. stoljeću dobio od tadašnje vlade zadatak da »izmisli« hrvatsko znanstveno nazivlje.[5] Loknar se ne bori protiv latinskoga niti pohrvaćenoga nazivlja, nego za obnovu, izgradnju i usporednu upotrebu i hrvatskoga narodnog medicinskog nazivlja. On zapravo nudi, uz latinski, još tri rječnika u svojoj knjizi – narodno nazivlje, usvojenice i vlastite novotvorenice; pri tom ne postupa puristički, tj. ne pokušava normirati našu medicinsku terminologiju – čitatelj ima pravo izbora. Za ilustraciju evo jedne natuknice:

---

* Tri godine nakon Loknarova Rječnika (2006.) objavili su HAZU i Leksikografski zavod »Miroslav Krleža« u Zagrebu kapitalni četverojezični »Enciklopedijski rječnik humanog i veterinarskog nazivlja« na 1884 stranice (hrvatski, engleski, francuski i njemački). Na njegovoj su izradi surađivala 94 autora pod uredništvom akademika Ive Padovana, koji su u 12 godina obradili 56 000 natuknica (urednik za humanu medicinu bio je Teodor Dürrigl). Taj, dosad u Hrvatskoj najveći pothvat na području medicinskog nazivlja zavrjeđuje poseban osvrt.

Primljeno 18. siječnja 2007., prihvaćeno 16. veljače 2007.

SIDA (**s**yndrome d'**i**mmuno-**d**éficience **a**cquise), franc. – sida, AIDS, (»ejc«), sindrom stečene imunodeficijencije kao završna faza kopnice (bolesti HIV) koja se ističe pojavom oportunističkih zaraznih bolesti i zloćudnih novotvorina. Isto: **s**yndroma **i**mmuno**d**eficientiae **a**cquisitum (sida), AIDS (**A**cquired **I**mmuno**d**eficiency **S**yndrome), engl. (Približan je izgovor *ejc*.) Vidi: *morbus HIV, AIDS.*

Kao što se iz toga primjera vidi, rječnik uza sve ostalo nudi definicije pojmova i osnovnu informaciju te je po tome sličan leksikonu stranih riječi. No težište je ipak na širenju narodnih naziva među liječnicima i korištenju tvorbenih mogućnosti hrvatskoga jezika za stvaranje istovrijednica za strane termine, s ambicijom da pridonese normiranju nazivlja u struci. Uspjeh je toga nauma upitan premda je člankom 12. Ustava Republike Hrvatske propisano da je u Hrvatskoj službeni jezik hrvatski. U praksi medicinsku terminologiju diktiraju priručnici za studij na medicinskim fakultetima, a u njima prevladava liječnički kolokvijalni jezik. Naziv koji je usvojen za vrijeme studija liječnik će rabiti do kraja života makar i bio brisan iz normativnog rječnika (tipičan primjer: *joule* ni nakon četvrt stoljeća nije uspio istisnuti *kaloriju* premda su u nas zakonski propisane IS jedinice). Ipak ne odustajemo. Napreduje medicina, a napredovat će i hrvatski medicinski jezik i nazivlje. Popravljat ćemo latinsko nazivlje i prilagođavat ćemo ga u duhu suvremenoga hrvatskoga jezičnoga standarda. Istodobno izgrađivat ćemo i narodno medicinsko nazivlje za dodir s našim bolesnicima radi kojih i postojimo. Uostalom i jezik napreduje, što i mi liječnici moramo prihvatiti ne samo zbog stručnoga nego i kulturnoga prestiža.

Pitanje je dakle što će zaživjeti u praksi od čitavoga narodnog terminološkog blaga što su ga Loknar i naši marljivi kolege u prošlosti i sadašnjosti skupili u narodu ili listajući stare pisce, a pogotovo što će biti od novotvorenica kojima pokušavaju zamijeniti strane nazive novih medicinskih pojmova (sjetimo se već spomenute *sušice* za tuberkulozu i Loknarove, zapravo Štambukove *kopnice* za AIDS). Kao i do sada, malo će toga doista i zaživjeti u praksi jer jednostavno ne može konkurirati latinskoj i latiniziranoj grčkoj terminologiji koja je dala nebrojene i praktički neiskorjenjive europeizme.[6]

Ipak se valja složiti s Loknarovim recenzentima da je njegov Rječnik »doprinos hrvatskoj kulturi i znak velike i primjerene brige za kulturu« (Matko Marušić), da je »našao svoje opravdano mjesto među njima (tj. prijašnjim rječnicima) svojim terminološkim pristupom, svojim obiljem, svojom iscrpnošću i svojim ponudama u izboru dobrih hrvatskih mogućnosti« (akademik Stjepan Babić) i, osobito, da je u ovo djelo »utkano mnogo znanja, odricanja, neumornog rada i upornosti« (Mile Mamić). Da zaključimo! Premda je Loknar po izobrazbi liječnik, a ne jezikoslovac i premda njegov rječnik nije sveobuhvatan, nego samo izbor iz onoga što je skupljao dva desetljeća – pisanje takvog rječnika nikad ne završava i može se pisati do konca života! – mnogi bi mu jezikoslovci mogli zavidjeti na izvrsnu poznavanju hrvatskoga jezika i medicinskoga nazivlja. Rječnikom je zaokružio dugogodišnje strpljivo skupljanje i stvorio kapitalno, životno djelo koje nitko ubuduće ne može mimoići pri normiranju hrvatskoga medicinskog nazivlja.

Željko Poljak

LITERATURA

1. *Loknar V.* Rječnik latinskoga i hrvatskoga medicinskoga nazivlja. Zagreb: Medicinska naklada; 2003.
2. Bibliografija Liječničkog vjesnika 1874–1974. Liječ Vjesn 1978;100 (12):184.
3. *Keros P.* Sekcija za hrvatski medicinski jezik. U: Keros P, ur. Zbornik liječnika Hrvatske 1874–1974. Zagreb: ZLH; 1974, str. 237–8.
4. *Poljak Ž.* Obnova sekcije (društva) za medicinsko nazivlje. Liječ Nov 1992;111–114:39.
5. *Šulek B.* Hrvatsko-njemačko-talijanski rječnik znanstvenoga nazivlja, I i II. Zagreb, 1874–1875.
6. *Poljak Ž.* Kuda ide naša medicinska terminologija. Acta Med Croat (prihvaćeno za tisak).

Prof. dr. sc. Maja Žitinski: POSLOVNA ETIKA, Sveučilište u Dubrovniku, Dubrovnik, 2006., str. 279, 24 cm, tvrdi uvez (Manualia Universitatis studiorum Ragusinae)

Malo je zaista knjiga brižljivo napisanih s takvom informiranošću temom, s toliko znanstveničkoga mâra da se skupe svi relevantni podatci, da se prokrči put kroz meandre razuđenosti problematike, pa i labirinte dostupne literature, te da se podastru gotovo sve moguće lateralne, isto tako nužne digresije ovoga ekstenzivnog područja, a opet u pregnantnom obliku. Nesumnjivo je evidentno da je autorica s velikim entuzijazmom prišla ovomu zahtjevnom poslu – i uspjela, jer je pred nama knjiga krcata njezinim znanjem i načitanošću. Svaka nas stranica i poglavlje, čitajući redom, ugodno zanose i heurističkim, originalnim doprinosima. Duboko i svestrano poznavanje filozofije u potki, nadogradne *sub speciae* etike, opće i poslovne, psihologije, suvremenih teorijskih tokova menadžmenta, komunikologije, ekonomije i drugih srodnih područja zadovoljava znatiželju revnoga čitatelja i više nego potrebitog poduzetnika, poslovnjaka i studenta, komercijalista, pravnika, (bio)etičara, ali i radoznalog knjiškog namjernika – obrazovanog laika. Prožetost filozofijskim natruhama, sedimentima bazične vokacije i dedikacije autorice čini knjigu nadasve prihvatljivom, zanimljivom i nimalo, ne daj bože, suhoparnom. Autorica nas znalački uvodi u jedno interdisciplinarno i pluridimenzionalno okružje, tako malo, zasad u nas poznato i još prepoznato, a nasušno našemu poslovnom svijetu u kretanju zemlje k europskim integracijama i »free enterpriseu«. Ponašanje u takvim okolnostima mora biti vođeno dužnostima i drugim etičnim menadžerskim obvezama, ili ga neće biti. To je sve moguće iz ove vrijedne i u svakome pogledu dobre knjige naučiti na jednostavan i lak način, te je kao udžbenik, nužni kompendij, priručnik, nadasve dobrodošla. Dijalektičko-materijalistički svjetonazor opservirao je trgovinu npr., kao nemoralnu (navodno »jer ne proizvodi«), što je ubrzo otkriveno kao jedna od velikih među inim zabludama. Svijet rada nezamisliv je bez komercijale, profitabilnosti, investicija, razvoja...

U poglavlju *Etički i metaetički aspekti suvremenoga poslovnog svijeta* involvirani su sljedeći itemi i pitanja: moralni standardi i društvo; pojam vrijednosti; kako vrednovati?; psihologija etike; čemu služi poslovna etika?; zašto su

časnost i istinoljubivost dijelovi poslovne etike?; kako razlikovati moralna pravila od drugih pravila; narav etičkih principa; etika je praktička disciplina; obveza i interes; dvostruko značenje vrijednosnih riječi; istinsko dobro nasuprot instrumentalnomu dobru; kakvo značenje za etiku ima pojam sreće; etički relativizam (jesu li etičke vrijednosti relativne?; antropološki i metodološki korijeni relativizma; argumenti u korist etičkoga relativizma; argumenti protiv etičkoga relativizma; cinizam i hipokrizija).

Nakon što su dane smjernice učenja etike i njezine podjele, među dominantne etičke teorije u suvremenome poslovnom svijetu ubrajaju se: utilitarizam (psihološki egoizam – negativni egoizam); kako prevladati egoizam?; neuspjeh autoritarizma i paternalizma – utilitarizma; deontologija (etički egoizam – personalizam – pozitivni egoizam); savjest; etika karaktera (virtue ethics – etika »ljudske naravi«; zašto znanje nije dovoljno za stjecanje vrline?; anatomija postupka donošenja odluke; relacija odluke i cilja; jesu li dobrota i zloća dobrovoljne?; »nenamjerni« prijestupi.

Pod naslovom *O vrlinama pojedinačno* razmatraju se: hrabrost; je li samoubojstvo hrabrost?; Aristotelova analiza hrabrosti u ratnim okolnostima...

Među teme uključuju se, dakle i psihološko-psihijatrijske, suicidološke: duševna veličina (ambicija); sociopsihijatrijsko objašnjenje; kako razrješavati sukobe; strategije razrješavanja strukturalnoga sukoba; izbjegavanje sukoba; prilagodba na sukob; asertivni pristup sukobu... Freudove i Frommove postavke razrađuju se u etičkom kontekstu.

Općeljudske etičke teme obuhvaćaju i: umjerenost i uživanje; koja pretjerivanja ne nazivamo neumjerenima?; umjerenost kao mjera; velikodušnost; izdašnost; sram; pravednost; pravednost u posebnom smislu riječi; pravedno i pravično; etika i teorije ekonomske pravednosti.

U poglavlju *Etika prema tehnici i tehnologiji* nalaze se također interesantne teme: tehnika i autoritarno voditeljstvo nasuprot asertivnomu menadžmentu; je li profit najvažniji element u poslovanju?; tržište orijentirano prema kvaliteti inspiriranoj motrištem potrošača; kako svijest o sebi utječe na obrasce potrošnje?

Etički principi u organizacijskoj politici i menadžmentu prikazuju se pod točkama: kako shvatiti sukob?; natjecateljski model; model suradnje; model kompromisa; procedura odlučivanja; kad su prava dviju strana u sukobu?; što su to prava; korijeni etičkih principa; zašto netko uopće treba imati prava?; opravdanost moralnih prosudba; koga treba kriviti?; kako izbjeći neadekvatan pristup moralnim pitanjima?, a od pregovaračkih se stilova predlažu orijentacije prema: nagodbi, kompromisu, orijentacija gubitnika prema gubitniku i dobitnika prema dobitniku.

U zadnjem poglavlju: *Kako etika mijenja poslovanje*, razmatraju se: bilateralna narav poslovne etike; etika i društvena odgovornost; odgovornost u poslovanju; kako etiku ugraditi u poslovni kontekst; sukob etike i zakona; etika u marketingu; te primjeri etičkih dilema u marketingu.

Knjiga je kvalitetno ilustrirana i karikaturalnim per-crtežima u boji. Literatura od 146 referenca, kao i 427 bilježaka zainteresirane upućuju na dalja čitanja, a indeksi imena i pojmova uvelike olakšavaju snalaženje.

Prim. dr. sc. Ljubomir Radovančević

* * *

Vijesti
News

5th CENTRAL EUROPEAN ONCOLOGY CONGRESS
CEOC 2007

Hotel Kvarner, Opatija, Croatia
June 20—23, 2007

Kotizacija: *Redovita trodnevna kotizacija*
do 1. svibnja 2007. – EUR 450 (protuvrijednost u HRK)
od 1. svibnja 2007. – EUR 500 (protuvrijednost u HRK)

Za specijalizante
do 1. svibnja 2007. – EUR 150 (protuvrijednost u HRK)
od 1. svibnja 2007. – EUR 250 (protuvrijednost u HRK)

Redovita jednodnevna kotizacija
do 1. svibnja 2007. – EUR 200 (protuvrijednost u HRK)
od 1. svibnja 2007. – EUR 250 (protuvrijednost u HRK)

Predsjednik Lokalnoga organizacijskog odbora: Prof. dr. sc. Mirko Šamija
Klinika za tumore, Ilica 197, 10000 Zagreb
E-mail: mirko.samija@kzt.hr

Obavijesti i prijave: PENTA d.o.o., A. Hebranga 20, 10000 Zagreb
gđica Danijela Ćurčić, gosp. Frano Falkoni
tel. (01) 4553 290; fax (01) 4553 284
E-mail: danijela@penta-zagreb.hr; Website: www.penta-zagreb.hr/CEOC 2007

X. Simpozij o liječenju boli

HLZ – HRVATSKO DRUŠTVO ZA LIJEČENJE BOLI
MEDICINSKI FAKULTET SVEUČILIŠTA U ZAGREBU
KATEDRA ZA ANESTEZIOLOGIJU I REANIMATOLOGIJU

Karlovac, Dom Hrvatske vojske, 21. travnja 2007. g.

Kontakt osoba: Ivanka Kikić, vms. 047-608-311, faks. 047-431-337,
e-mail. hdlb@bolnica-karlovac.hr

Kotizacija 200,00 kn, a članovi HDLB 100,00 kn.

Poslijediplomski tečaj stalnog usavršavanja liječnika I. kategorije:
»Kronična bol – dijagnostika i liječenje – specijalni dio«

HLZ – HRVATSKO DRUŠTVO ZA LIJEČENJE BOLI I SUORGANIZATORI

Osijek, KB Osijek, listopad 2007. g.

Kontakt osoba: gđa. Dobrila Beljakov, tel. 031-511-502, faks. 031-512-205

Kotizacija 1.000,00 kn.

Predsjednica HDLB – HLZ:
prim. dr. Marijana Persoli-Gudelj

* * *

HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR
HRVATSKO DRUŠTVO ZA ATEROSKLEROZU

organizira

ŠESTI HRVATSKI KONGRES O ATEROSKLEROZI

s međunarodnim sudjelovanjem

u Rovinju od 9. do 12. svibnja 2007. godine

Glavne teme Kongresa:

• Epidemiologija koronarne i cerebrovaskularne bolesti • Hiperlipidemije i dislipidemije u odraslih i djece i njihovo liječenje • Šećerna bolest, pretilost i metabolički sindrom • Hipertenzija • Infekcija i ateroskleroza • Prehrana i rizik ateroskleroze • Način života i kardiovaskularne bolesti • Estrogeni, menopauza i hormonsko nadomjesno liječenje • Zatajenje srca • Angiografija, ultrazvuk, CT, MR u procjeni ateroskleroze • Nuklearna kardiologija • Perkutana angioplastika, stentovi itd. • Antiagregacijsko i trombolitičko liječenje • Kirurško liječenje ateroskleroze koronarnih arterija • Kirurško liječenje ateroskleroze perifernih žila • Ateroskleroza i cerebrovaskularna bolest

KRAJNJI ROK ZA PRIMITAK SAŽETAKA JE PRODUŽEN DO 28. VELJAČE 2007. GODINE

Sažeci se šalju na adresu: www.atherosclerosis-congress-croatia.org

Prijava i rezervacija hotela: TOPTOURS, 10000 Zagreb, Mesnička 3
tel. 01-4847-604, 01-4847-606, faks: 01-48-47-606
e-mail: top-tours@zg.t-com.hr

Sudjelovanje na Kongresu biti će vrednovano najvećim brojem bodova Hrvatske liječničke komore.