Uvodna riječ
Introduction

Poštovane kolegice,
Poštovani kolege,

Odlukom Izborne skupštine Hrvatskoga liječničkog zbora održane 28. veljače 2009. godine izabran sam na mjesto predsjednika za razdoblje 2009. do 2013. godine, zajedno s doc dr. Željkom Krznarićem koji je izabran na mjesto dopredsjednika.

Izuzetna je čast biti prvi među jednakima u organizaciji koja je ove godine proslavila 135 godina postojanja i u prošlosti preživjela mnoga turbulentna, sretna, tužna, ali i vesela razdoblja. Kao nepolitičko homogeno cehovsko udruženje nije se dala omesti dolaskom cara, Prvoga svjetskog rata, odlaskom cara, gubitkom hrvatske državnosti, dolaskom kralja, prve svjetske financijske krize, odlaskom kralja, tutnjem, ali i odlaskom komunista, dolaskom Domovinskog rata, vraćanja hrvatske državnosti, tajkunizacije, primitivne kapitalizacije do sadašnje nove financijske globalne krize, za razliku od mnogih organizacija čija se politička snaga pretvorila u slabost. Zato je izuzetan izazov održati aktivnosti i uspjehe dosadašnjih predsjednika i njihovih suradnika, ali i pokušati intenzivirati manje aktivnosti na radost i poboljšanje kvalitete života hrvatskih liječnika. Nadam se da će biti dovoljno snage da se održe dosadašnje aktivnosti, ali i unaprijede nove uz jačanje monolitnosti udruge liječnika, Hrvatskog liječničkog zbora.

Zajednička snaga stručnih društava nije dovoljno iskorištena i jedna od prvih aktivnosti bit će pokušaj redovitijih okupljanja stručnih društava radi pomoći u rješavanju aktualnih problema liječnika (npr. problemi primarne zdravstvene zaštite, DTS, problem manjka liječnika, problemi bolničkih liječnika, mirovine nastavnika, ili trajanje entuzijazma liječnika koji su zajedno sa zdravstvenim osobljem najzaslužniji za kvalitetu zdravstvenog rada u ovim teškim uvjetima). S druge strane, kumulirano znanje o problemima pojedinih krajeva zemlje u podružnicma HLZ-a također je nedovoljno iskorišteno u procjeni nacionalnih inicijativa uz potporu stvaranju harmonije različitosti. Osim prvog sastanka Glavnog odbora u Zagrebu sljedeći će se sastanci održavati u sjedištu podružnica prema njihovu pozivu i potrebama.

Briga za starije kolege koji često ostaju sami jer su cijeli život bili vezani samo za medicinski posao, a koji u starosti više ne mogu obavljati, bit će jedan od sljedećih ciljeva. Inicijativu koja je već započela potrebno je dalje unapređivati.

Približavanje Europskoj uniji i ulazak u nju vrijeme je da se naprednim i uspješnim društvima pomogne u prijavljivanju projekata EU s povlačenjem ne baš malena iznosa sredstava iz zajedničkih znanstvenih fondova EU. Zajedništvo treba biti vidljivo u pomoći društava koja u tim procesima imaju iskustva da prenesu svoja znanja i vještine drugim zainteresiranim društvima.

Treba pozdraviti dosadašnju inicijativu kojom se ispunjavaju sadržaji društvenih prostorija Hrvatskoga liječničkog doma. Te prostore treba oplemeniti održavanjem razgovora, ali i omogućiti zabavu uz različite sportske i društvene sadržaje. Prvenstvo HLZ-a u šahu samo je jedna od mogućnosti kojima ćemo pokušati okupiti liječnike u društvenim prostorijama.

Liječničke organizacije se izuzetno nadopunjuju, dužnosti Hrvatskoga liječničkog sindikata s pretežnim aktivnostima u obrani radnih prava, Hrvatske liječničke komore u pretežno stručnim ovlastima liječnika i Hrvatskoga liječničkog zbora u obrani časti i cehovskog statusa liječnika mogu postići punu snagu tek zajedničkim funkcionalnim povezivanjem i usklađenjem odluka.

Hrvatska se, kao i cijeli svijet, nalazi u očekivanju najveće pandemije bolesti koja je ikada pogodila čovječanstvo. Problemi ponašanja, sedentarni način rada, provođenje slobodnog vremena ispred televizora, manjak redovite tjelovježbe uz druge možda manje

važne čimbenike dovode do porasta tjelesne težine. Broj pretilih osoba izuzetno brzo raste u Hrvatskoj, cijelom svijetu a posebno u zemljama u razvoju, što prati pojavnost kroničnih i kroničnih nezaraznih bolesti. Šećerna bolest jedna je od najčešćih, zbog koje se uz neprikladno liječenje pojavljuje niz komplikacija koje putem promjena na malim i velikim krvnim žilama i živcima dovode do promjena na svim tjelesnim sustavima dovodeći do značajnog smanjenja kvalitete života, invalidnosti, prerane smrtnosti posebno od kardiovaskularnih bolesti uz značajno skraćenje života. Neke zemlje uspjele su nacionalnim inicijativama postići promjene načina života populacije i dramatično smanjiti pojavnost kroničnih i kroničnih nezaraznih bolesti. U Hrvatskoj postoji izuzetan broj kampanjskih inicijativa čija je vrijednost znatna, ali nedostaje sustavni nacionalni program za održavanje zdravlja i primarne prevencije bolesti. Na temeljima metodologije rada prof. Andrije Štampara, uz zajedničku pomoć stručnih društava pokrenut će se inicijativa za okupljanje pojedinačnih aktivnosti i uspostavljanje nacionalnog programa očuvanja zdravlja i primarne prevencije bolesti. Oni koji pokrenu takvu inicijativu neće vidjeti rezultate, vidjet će ih generacije naše djece ili unuka, ali će ih osjetiti cjelokupna hrvatska populacija.

U vrijeme kada nemoralnost ne mora biti protuzakonita, zajedno s Hrvatskom liječničkom komorom i Hrvatskim liječničkim sindikatom nužno je provođenje redovitih simpozija i sastanaka s ciljem jačanja motivacije za moralni rad i etiku uz jedinstvene postupke. Uvođenjem postupaka dokumentiranog unapređenja kvalitete potrebno je liječnicima omogućiti sigurniji i usklađeniji rad. Jedino se liječnici svakodnevno sukobljavaju sa značajnim neetičkim medicinskim i nemedicinskim problemima, istodobno vezani prihvaćenim moralnim i etičkim obvezama uz moguće pogreške koje se pojačano prate u javnosti. Moralne i etičke odluke Hrvatskoga liječničkog zbora postat će duh liječništva Hrvatske, koje će svi zdravstveni djelatnici radoznalo i s poštovanjem očekivati.

Prijenos obavijesti u Liječničkom vjesniku, Liječničkim novinama, Acta stomatologica Croatica o uspjesima i neuspjesima znanstvenih, stručnih ili ljudskih aktivnosti za sve članove Hrvatskoga liječničkog zbora osnova je daljeg unapređenja rada. Prateći inicijative stručnih društava i podružnica, potrebno je na različite načine stimulirati pisanje stručnih radova iz svakodnevne prakse, prijevode objavljenih znanstvenih radova, ali i jednostavnih ljudskih, moralnih obavijesti. Treba održati redovito izlaženje publikacija Hrvatskoga liječničkog zbora, ali i iskoristiti mogućnosti komunikacije internetom za izmjene misli koje sigurno mogu biti važne za svakodnevni život i rad liječnika i zdravstvenih djelatnika.

Radi ostvarenja tih i drugih ciljeva HLZ-a pozvani su svi koji se žele uključiti u rad da se jave. U jednom od sljedećih brojeva časopisa Hrvatskoga liječničkog zbora bit će opisane i posebne aktivnosti gdje je pomoć posebno potrebna i dobrodošla.

Predsjednik Hrvatskoga liječničkog zbora
prof. dr. Željko Metelko

Uvodnik
Leading article

HRVATSKE SMJERNICE ZA PREVENCIJU MUČNINE I POVRAĆANJA UZROKOVANIH KEMOTERAPIJOM

CROATIAN GUIDELINESS FOR PREVENTION OF CHEMOTHERAPY INDUCED NAUSEA AND VOMITING

RUDOLF TOMEK, EDUARD VRDOLJAK, DAMIR VRBANEC, DAMIR NEMET, VIŠNJA MATKOVIĆ, STJEPKO PLEŠTINA, DAMIR GUGIĆ, RENATA DOBRILA DINTINJANA, ANTE BOLANČA, MIRO SAMARŽIJA, MARIJA PETKOVIĆ*

Deskriptori: Protutumorski lijekovi – neželjeni učinci; Mučnina – kemijski izazvana, prevencija; Povraćanje – kemijski izazvano, prevencija; Antiemetici – terapijska upotreba, primjena i doziranje; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. 70–80% bolesnika liječenih kemoterapijom izloženo je mučnini i povraćanju. Mučnina i povraćanje važne su nuspojave onkološkog liječenja te značajno utječu na kvalitetu života bolesnika, a često uzrokuju odgodu i prekid liječenja (slabiju suradljivost bolesnika tijekom liječenja). Ključno načelo antiemetske kontrole je prevencija. Trenutačno dostupni antiemetski lijekovi (kortikosteroidi, antagonisti 5-HT3-receptora i NK-1-antagonisti) primjenjuju se sami ili u kombinaciji. Koji će antiemetik biti primijenjen ovisi o emetogenom potencijalu pojedinoga kemoterapijskog protokola, prethodnom iskustvu s antiemeticima i predispozicijskim čimbenicima sa strane bolesnika. Noviji lijekovi, uključujući antagoniste 5HT3-receptora druge generacije palonosetron i NK-1-antagonist aprepitant, nude dodatnu kliničku korist u visoko i umjereno emetogenoj kemoterapiji, posebno za odgođenu mučninu i povraćanje. Namjera ovog antiemetskog vodiča je dosegnuti jedinstvene standarde u zbrinjavanju i liječenju mučnine i povraćanja u Hrvatskoj, a koji bi bili prihvatljivi u našem okružju – u vodič su uključeni dostupni lijekovi.

Descriptors: Antineoplastic agents – adverse effects; Nausea – chemically induced, prevention and control; Vomiting – chemically induced, prevention and control; Antiemetics – therapeutic use, administration and dosage; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. Approximately 70–80% of all cancer patients receiving chemotherapy experience nausea and/or vomiting. Nausea and vomiting are important side effects of cancer treatment, which can significantly affect a patient's quality of life, leading to poor compliance with further chemotherapy treatment. The main principle of emesis control is prevention. Currently available antiemetic agents corticosteroids, 5-hydroxytriptamine receptor antagonists, and neurokinin-1 antagonists, are used alone or in combination. Antiemetic regimen should be chosen based on the emetogenic potential of the chemotherapy regimen, previous experience with antiemetics, and patient-specific risk factors. Newer agents, including second generation 5-HT3 receptor antagonist palonosetron and the NK-1 antagonist aprepitant, offer additional clinical benefit in highly and moderately emetogenic therapy, especially in delayed nausea and vomiting. The aim of this Guidelines is to achieve same standards of care in the treatment of nausea and vomiting across Croatia that are applicable in our environment – only available drugs are included in the Guidelines.

Liječ Vjesn 2009;131:49–53

Mučnina i povraćanje uzrokovani kemoterapijom (MIPUK) među najtežim su neželjenim učincima antitumorskog liječenja, čiji intenzitet i incidencija značajno utječu na kvalitetu života bolesnika, suradljivost bolesnika u liječenju, a često su uzrok odustajanju bolesnika od potencijalno kurativnog liječenja. Mučnina i povraćanje javljaju se kod 70–80% bolesnika prije, za vrijeme i nakon kemoterapije.[1,2] Također, 10–44% bolesnika iskusi anticipatornu mučninu i povraćanje.[3–6] Mučnina je za bolesnike češći i važniji problem od povraćanja.[7] Za razliku od lako mjerljivog povraćanja, mučninu je teško precizno stupnjevati ili pak uopće otkriti. Incidencija mučnine i povraćanja u bolesnika na kemoterapiji ovisi o vrsti kemoterapijskog sredstva i njegovu emetogenom potencijalu, dozi citostatika, protokolu, pauzi između dva ciklusa kemoterapije i načinu na koji se kemoterapija primjenjuje.[8,9]

Postoje različite podjele antineoplastičkih lijekova u odnosu na njihov emetogeni potencijal. Jedna od najnovijih svrstava intravenske antineoplastičke lijekove u 4 skupine prema njihovu potencijalu za izazivanje mučnine i povraćanja[10] (tablica 1).

Incidencija mučnine i povraćanja ovisi i o čimbenicima rizika sa strane bolesnika kao što su: loša kontrola povraćanja

* **Klinika za tumore, Zagreb** (dr. Rudolf Tomek, dr. med.), **Centar za onkologiju, KBC Split** (prof. dr. sc. Eduard Vrdoljak, dr. med.), **Klinika za onkologiju, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Damir Vrbanec, dr. med.; prof. dr. sc. Stjepko Pleština, dr. med.), **Klinika za hematologiju, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Damir Nemet, dr. med.), **Klinika za ginekologiju, KBC Zagreb** (Višnja Matković, dr. med.), **Klinika za onkologiju, KB Osijek** (doc. dr. sc. Damir Gugić, dr. med.), **Klinika za onkologiju, KBC Rijeka** (doc. dr. sc. Renata Dobrila Dintinjana, dr. med.; prof. dr. sc. Marija Petković, dr. med.), **Klinika za onkologiju, KB Sestara Milosrdnica, Zagreb** (prof. dr. sc. Ante Bolanča, dr. med.), **Klinika za plućne bolesti, Jordanovac, Zagreb** (prof. dr. sc. Miro Samaržija, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. R. Tomek, Služba za internističku onkologiju i kemoterapiju, Klinika za tumore, Ilica 197, 10 000 Zagreb, e-mail:rudolf.tomek@kzt.hr

Primljeno: 30. listopada 2008., prihvaćeno: 26. studenog 2008.

Tablica 1. *Emetogeni potencijal intravenskih antineoplastičkih lijekova*
Table 1. *Emetogenic potential of intravenous antineoplastic drugs*

Stupanj / Grade	Lijek / Drug
Razina 4 Visoki emetogeni rizik (>90% učestalost povraćanja bez primijenjene profilakse) /Level 4 High emetogenic risk (>90% frequency of vomiting without prophylaxis	Karmustin, Cisplatin, Ciklofosfamid >1,500 mg/m^2 Dakarbazin, Mekloretamin, Streptozocin, AC protokol /Carmustine, Cisplatin, Cyclophosphamide >1,500 mg/m^2 Dacarbazine, Mechlorethamine, Streptozicin, AC protocol
Razina 3 Umjereni emetogeni rizik (31–90% učestalost povraćanja bez primijenjene profilakse) /Level 3 Moderate emetogenic risk (31–90% frequency of vomiting without prophylaxis	Karboplatin, Ciklofosfamid ≤ 1,500 mg/m^2 Citarabin > 1 g/m^2, Daktinomicin, Daunorubicin, Doksorubicin, Epirubicin, Idarubicin, Ifosfamid, Irinotekan Oksaliplatin /Carboplatin, Cyclophosphamide 1,500 mg/m^2 Cytarabine >1 g/m2, Doxorubicin, Epirubicin, Idarubicin, Ifosfumide, Irinotecan, Oxaliplatin
Razina 2 Niski emetogeni rizik (10–30% učestalost povraćanja bez primijenjene profilakse) /Level 2 Low emetogenic risk (10–30% frequency of vomiting without prophylaxis)	Bortezomib, Cetuksimab, Citarabin (100–200 mg/m^2) Docetaksel, Etoposide, 5-Fluorouracil, Gemcitabin, Iksabepilon, Metotreksat, Mitomicin, Mitoksantron, Paklitaksel, Pemetreksed, Temsirolimus, Topotekan Trastuzumab /Bortezomib, Cetuximab, Cytarabine (100–200 mg/m^2) Docetaxel, Etoposide, 5-Fluorouracil, Gemcitabine, Ixabepilone, Methotroxate, Mitomycin, Mitoxantrone, Paclitaxel, Pemetrexed, Temserolimus, Topotecan, Trastuzumab
Razina 1 Minimalni emetogeni rizik (<10% učestalost povraćanja bez primijenjene profilakse) /Level 1 Minimal emetogenic risk (<10% frequency of vomiting without prophylaxis)	Bevacizumab, Bleomicin, Busulfan Fludarabin Kladribin Vinblastin Vinkristin Vinorelbin /Bevacizumab, Bleomycin, Busulfan Fludarabin Cladribine Vinblastine Vincristine Vinorelbine

pri prethodnoj kemoterapiji, ženski spol, mlađa životna dob, prisutna mučnina, parametri kvalitete života ovisni o zdravstvenom stanju (kronični umor), anamneza povraćanja u trudnoći i/ili povraćanja tijekom vožnje, komorbiditet, alkoholizam u anamnezi smanjuje incidenciju MIPUK.[11]

U proteklih tridesetak godina široke kliničke primjene cisplatine prepoznato je i opisano nekoliko različitih kliničkih emetskih sindroma. Prepoznavanje tih sindroma značajno je pridonijelo racionalnoj primjeni antiemetskog liječenja, posebno prepoznavanje i razlikovanje akutnog od kasnog/odgođenog povraćanja. Klinički se razlikuju sljedeći emetski sindromi:

Akutno povraćanje koje započinje unutar nekoliko minuta do 24 sata nakon primjene kemoterapije i najjače je izraženo nakon 5–6 sati.[12,13]

Odgođeno povraćanje uzrokovano kemoterapijom javlja se 24 sata nakon primjene kemoterapije i može trajati nekoliko dana.[12,13] Češće se javlja nakon primjene cisplatine, karboplatine, ciklofosfamida i antraciklina. Odgođeni mučnina i povraćanje osobito su teški za bolesnika, jer se mogućnost njihova nastanka često previdi.

Anticipatorna mučnina i povraćanje javljaju se prije samog početka kemoterapije kod bolesnika koji su imali nekontroliranu mučninu i povraćanje u prethodnom ciklusu te su psihološki uvjetovani. Anticipatorna mučnina i povraćanje mogu biti izazvani bolničkim mirisom, zvukovima, pogledom na bolnički prostor i osoblje. Nešto su češći kod mlađih bolesnika s ukupnom stopom pojavnosti od 10 do 44%.[3–6] Najbolji način za sprječavanje anticipatorne mučnine i povraćanja je kvalitetna kontrola akutne i odgođene mučnine i povraćanja od prvog ciklusa kemoterapije.

Cilj rada

Mučnina i povraćanje su neželjene posljedice kemoterapije koje bolesnici svrstavaju među najveće probleme. Neliječena mučnina i povraćanje mogu dovesti pored pada u kvaliteti života i do niza poremećaja, koji mogu značajno djelovati na zdravstveno stanje bolesnika. Također, jače izražena mučnina i povraćanje mogu dovesti do nemogućnosti ordinacije daljnje kemoterapije te samim tim ugroziti učinkovitost kemoterapije.

Kako bismo uz ograničene materijalne resurse i svijest o važnosti prevencije mučnine i povraćanja uzrokovanih kemoterapijom optimizirali upotrebu dostupnih lijekova, nametnula se potreba za donošenjem smjernica za prevenciju mučnine i povraćanja. Držimo da je prevencija mučnine i povraćanja kao posljedica ordinacije kemoterapije jedna od najmanje definiranih i lošije provođenih onkoloških terapija, iako danas postoji niz vrlo učinkovitih lijekova, a koji se svi nalaze na listi lijekova HZZO-a. Njihova primjena ne zadovoljava o čemu govori i izrazito niska potrošnja tih lijekova u Hrvatskoj u usporedbi sa zemljama Europe.[15] Osim navedenoga postoji i velika razlika u dostupnosti i stupnju propisivanosti antiemetika i drugih suportivnih lijekova u različitim onkološkim institucijama u Hrvatskoj. Cilj je ovog rada bio definirati nacionalne smjernice za provođenje antiemetske terapije. Uvjereni smo da je ovo dobar put k boljoj i uniformnijoj prevenciji mučnine i povraćanja.

Način rada

Pri izradi smjernica radna se grupa, koja se sastojala od stručnjaka iz različitih hrvatskih onkoloških ustanova, sastala na nekoliko radnih sastanaka u organizaciji Hrvatske lige protiv raka i Hrvatskog onkološkog društva. Raspravljalo se o važnosti problema prevencije mučnine i povraćanja te aktualnoj situaciji kod nas koja zahtijeva poboljšanje. Nakon uvida u situaciju u različitim ustanovama u RH, uslijedio je pregled dostupne medicinske literature objavljene u zadnjih 10 godina. Ključne riječi korištene za pretraživanje bile su »CINV« (»chemotherapy induced nausea and vomiting«), antiemetici (»antiemetics«), smjernice kliničke prakse (»clinical practice guidelines«).

Nakon uvida u dostupne smjernice dobre kliničke prakse objavljene od MASCC, NCCN, ASCO, ESMO odlučeno je da se izrade nacionalne smjernice kojima bi se osigurali isti standardi prevencije mučnine i povraćanja uzrokovanih kemoterapijom za sve onkološke bolesnike, neovisno o ustanovi u kojoj se liječe.

Prije publiciranja smjernica svi članovi radne grupe kontaktirani su putem elektronske pošte, radi mogućih nadopuna ili primjedbi na konačan sadržaj smjernica. Sve opaske uključene su u završni tekst smjernica koji je odobren od svih autora.

Načela antiemetske kontrole

1. Cilj je prevencija mučnine i povraćanja, a ne liječenje.
2. Rizik od mučnine i povraćanja kod bolesnika koji primaju umjereno i visoko-emetogenu kemoterapiju ne

prestaje prvog dana njezine ordinacije, već traje najmanje 4 dana.
3. Bolesnici moraju biti zaštićeni cijeli period rizika (odgođeni mučnina i povraćanje).
4. Oralne i intravenske formulacije antiemetskih lijekova imaju jednaku učinkovitost.
5. Treba uzeti u obzir nuspojave pojedinog antiemetika (procijeniti je li potrebna prilagodba doze kod starijih bolesnika, bolesnika s oštećenjem jetre i bubrega, postoji li indukcija/inhibicija izoenzima citokrom P450).
6. Izbor antiemetika treba se temeljiti na emetskom riziku kemoterapijskog protokola, kako onom od akutnog povraćanja tako i onom od kasnog povraćanja te ranijem iskustvu s antiemetskom terapijom.
7. Treba razmotriti ostale moguće uzroke mučnine i povraćanja u bolesnika s tumorom: djelomičnu ili potpunu opstrukciju crijeva, uremiju, vestibularnu disfunkciju.
8. Moždane metastaze, elektrolitski disbalans (hiperkalciemija, hiperglikemija, hiponatriemija), konkomitantnu terapiju uključujući opijatnu, gastroparezu induciranu tumorom ili kemoterapijom (vinkristin), psihofiziološke razloge (anksioznost i anticipatornu mučninu i povraćanje).

U proteklih dvadeset godina, od uvođenja antagonista 5-HT_3-receptora u profilaksu/liječenje mučnine i povraćanja uzrokovanih kemoterapijom, proveden je velik broj dobro dizajniranih kliničkih studija u kojima je ispitana djelotvornost svih antagonista 5-HT_3-receptora i drugih lijekova u liječenju akutnog i, nešto manje, kasnog/odgođenog povraćanja nakon kemoterapije. Tim smo studijama dobili velik broj informacija na temelju kojih je moguće izraditi smjernice za liječenje MIPUK-a utemeljene na dokazima. Najčešće korištene smjernice su one objavljene od Multinational Association of Supportive Care in Cancer, American Society of Clinical Oncology, European Society for Medical Oncology, i National Comprehensive Cancer Network.[9,17,18] U tim smjernicama postoji široka podudarnost u svim najvažnijim stavkama, pa su te smjernice vrlo dobra polazna točka i za stvaranje naših nacionalnih smjernica. Važno je napomenuti da u tim smjernicama aprepitant ima dosta važno mjesto.[19] Taj preparat, međutim, još nije dostupan u Hrvatskoj. S obzirom na to u našim preporukama taj će preparat biti naveden samo informativno radi edukacije.

Uobičajena je podjela antiemetskih lijekova na one s visokim terapijskim indeksom (5-HT_3-antagonisti, NK-1-antagonisti i kortikosteroidi) te na one s niskim terapeutskim indeksom (metoklopramid, tietilperazin, olanzapin, dronabilon, nabilon).

Antiemetski lijekovi

5-HT_3-antagonisti, (ondansetron, granisetron, dolasetron, palonosetron)

Važan su napredak u antiemetskoj profilaksi.[20] Pokazali su se učinkovitima u kontroli akutne mučnine i povraćanja.[21–34] Palonosetron je 5-HT_3-antagonist druge generacije koji ima 100 puta veći afinitet vezanja za 5-HT_3-receptore u usporedbi s 5-HT_3-antagonistima prve generacije (ondansetron, granisetron i dolasetron). Uz to poluvrijeme života u plazmi za palonosetron iznosi 40 sati, što je signifikantno duže od ostalih 5-HT_3-antagonista. Glede nuspojava i sigurnosti palonosetrona ona pak odgovara starijim 5-HT_3-antagonistima.[35] Palonosetron se pokazao učinkovitijim u prevenciji odgođene mučnine i povraćanja u odnosu na stariju (I) generaciju 5-HT_3-antagonista.[36] Ponavljanje palonosetrona kod višednevne kemoterapije nije dovoljno dokumentirano, iako je poznato da je primjena sigurna.

Mnoge studije uspoređivale su ondansetron, granisetron, dolasetron mesilat i palonosetron s različitim dozama, načinima primjene i protokolima. Prema tim studijama ondansetron, dolasetron i granisetron djelotvorni su u prevenciji akutne mučnine i povraćanja, ali su manje djelotvorni kada je riječ o odgođenoj mučnini i povraćanju.[36,37] Dodatak kortikosteroida poboljšava djelotvornost 5-HT_3-antagonista.[38] Toksičnost i nuspojave čitave skupine 5-HT_3-antagonista niske su učestalosti i prihvatljive. U standardnim dozama nema toksičnih učinaka koji bi zahtijevali prilagođavanje doze. Najčešće nuspojave su glavobolja, opstipacija i prolazno povišenje razine jetrenih aminotransferaza u serumu.[39] U preporučenim dozama jednako su učinkoviti u parenteralnim i peroralnim oblicima.[39]

NK-1-receptor-antagonisti

U ožujku 2003. FDA je odobrio oralni aprepitant koji selektivno blokira vezanje supstancije P za NK-1-receptore u SŽS-u. Kada se kombinira s 5-HT3-antagonistima i deksametazonom prije visokoemetogenog protokola s cisplatinom i nastavi s oralnom primjenom zajedno s deksametazonom 2. i 3. dan nakon kemoterapije, značajno poboljšava kontrolu akutne i odgođene mučnine i povraćanja.[40,41] Odobrena je primjena aprepitanta i za prevenciju mučnine i povraćanja u bolesnika koji primaju umjereno emetogenu kemoterapiju.[42,43] Metaanaliza 7 randomiziranih kliničkih studija pokazala je da u bolesnika koji primaju visokoemetogenu kemoterapiju NK-1-antagonisti sami ili u kombinaciji sa standardnom terapijom u slučaju akutne emeze nemaju ništa bolji učinak od kontrole, no u slučaju odgođene emeze pokazao se bolji učinak.[73] Studije su pokazale da je kombinacija palonosetrona, aprepitanta i deksametazona vrlo učinkovita kod različitih kemoterapijskih protokola s umjerenim i umjereno visokim rizikom od pojave mučnine i povraćanja; 78% bolesnika imalo je kompletan odgovor.[43] Aprepitant inducira/inhibira citokrom P450-izoenzime te mijenja metabolizam mnogih lijekova i njihove plazmatske koncentracije.[45] Stoga ga bolesnici ne smiju uzimati s brojnim lijekovima (pimozid, terfenadin, astemizol, cirsapirid) kako bi se izbjegle nuspojave opasne za život. Jednako tako aprepitant pokazuje i interakcije s nekim kemoterapeuticima koji se metaboliziraju preko CYP3A4 (docetaksel, paklitaksel, etopozid, irinotekan, ifosfamid, imatinib, vinorelbin, vinblastin i vinkristin). Aprepitant pokazuje interakcije i s nekemoterapijskim lijekovima (varfarinom, deksametazonom, metilprednizolonom, oralnim kontraceptivima). Njegova primjena s kortikosteroidima zahtijeva redukciju doze. Ako su kortikosteroidi dio kemoterapijskog protokola, dozu ne treba reducirati.

Glukokortikoidi

Glukokortikoidi su danas među najčešće upotrebljavanim antiemeticima. Točan mehanizam njihova antiemetskog učinka još nije potpuno razjašnjen. Snažan antiemetski učinak dokazan je još prije tridesetak godina.[46] Kod bolesnika koji primaju kemoterapiju niskog emetogenog potencijala djelotvorni su u monoterapiji. Najjači učinak ipak pokazuju u kombinaciji sa snažnijim antiemeticima kao što su 5-HT_3 ili NK-1-antagonisti. Djelotvorni su i kod akutnog i odgođenog povraćanja. Premda se mnogi glukokortikoidi upotrebljavaju kao antiemetici, najviše iskustva skupljeno je s deksametazonom i metilprednizolonom pa se oni danas i najčešće upotrebljavaju.

Ostali lijekovi za prevenciju mučnine i povraćanja

Prije pojave antagonista 5-HT_3-receptora dostupni antiemetski lijekovi bili su fenotiazini, benzamidi, antihistaminici, butirofenoni, kortikosteroidi, benzodiazepini i kanabinoidi.[47–50]

Većinu lijekova za prevenciju mučnine i povraćanja uzrokovanih kemoterapijom možemo klasificirati u antagoniste dopamina i antagoniste serotonina. Kombinacije ovih lijekova su u pravilu učinkovitije od pojedinačne primjene. Olanzapin (tiobenzodiazepin) pokazao se učinkovitim kod akutne i odgođene mučnine i povraćanja u studijama faze II kod bolesnika koji primaju protokole s ciklofosfamidom, doksorubicinom i/ili cisplatinom, ostale studije pokazuju njegovu učinkovitost kod odgođene i refraktorne mučnine i povraćanja.[51,52] Mora se oprezno primijeniti kod starijih bolesnika (tip II dijabetesa i hiperglikemija).

SMJERNICE ZA PRIMJENU ANTIEMETSKE PROFILAKSE PRILAGOĐENE DOSTUPNOSTI POJEDINIH LIJEKOVA U HRVATSKOJ

Prevencija mučnine i povraćanja kod visoko i umjereno emetogene kemoterapije*

Osnovu prevencije čini kombinacija:
5-HT3-antagonist + deksametazon

Preporuke za doziranje 5-HT3-antagonista 1. dan

- palonosetron** 0,25 mg iv. 1. dan ili
- ondansetron 8-12 mg (maks. 32 mg) iv. 1. dan ili
- granisetron 0,01 mg/kg (maks. 1 mg) iv. 1. dan ili
- tropisetron 5 mg iv. 1. dan

Preporuke za doziranje 5-HT3-antagonista 2.–5. dan

- ondansetron 8 mg po. bid ili 16 mg po. na dan (ili 8 mg (maks. 32 mg/dan) iv.
- granisetron 1–2 mg po. na dan ili 1 mg po. bid (ili 0,01 mg/kg (maks. 1 mg) iv.
- tropisetron 5 mg po. (ili iv.)***

Preporuke za doziranje glukokortikoida:

		preporučene doze deksametazona
visoki rizik	akutna faza (1. dan)	12 mg–20 mg 1× na dan
	odgođena faza	8 mg 1× na dan 3–4 dana
umjereni rizik	akutna faza (1. dan)	8 mg 1× na dan
	odgođena faza	8 mg na dan 2–3 dana
mali rizik	akutna faza (1. dan)	4–8 mg 1× na dan

Deksametazon je glukokortikoid izbora jer je široko dostupan i prihvatljive cijene. Može biti zamijenjen i drugim glukokortikoidom u ekvivalentnoj dozi.

Dodatak lorazepama/diazepama

Obavezno u slučaju anticipatorne mučnine i povraćanja. Preporučuje se kod anksioznih bolesnika i bolesnika s povećanim rizikom od nastanka mučnine i povraćanja uzrokovanih kemoterapijom (prisutno više faktora rizika). Savjetuje se davanje lorazepama u dozi od 0,5 do 2 mg iv. prije kemoterapije ili 0,5 do 2 mg po. svaka 4–6 h, ili diazepama u dozi od 5 do 10 mg iv. prije kemoterapije ili 2 do 5 mg po. 2–4 puta na dan.

Izbor 5-HT_3-antagonista:

Iako se u različitim kliničkim smjernicama navodi da su različiti 5-HT_3-antagonisti međusobno zamjenjivi u ekvivalentnim dozama, kao i da između iv. i po. primjene nema značajnijih razlika, ostaje problem suradnje bolesnika. Nastavak primjene 5-HT_3-antagonista događa se nakon što bolesnik bude otpušten kući pa nerijetko dolazi do neadekvatnog ili neredovitog uzimanje terapije. Jednom nastalu mučninu i povraćanje kasnije je značajno teže spriječiti. U bolesnika koji povraća nastavak po. primjene 5-HT_3 nema smisla.

Palonosetron se preporučuje kod bolesnika na: cisplatini, karboplatini, doksorubicinu, dakarbazinu, visokim dozama ifosfamida, mitoksantronu i protokolima koji sadržavaju kombinaciju antraciklina i ciklofosfamida (FAC, FEC, AC/EC).

Jednokratna iv. primjena osigurava profilaksu mučnine i povraćanja koja je neovisna o suradljivosti bolesnika. Jedini je 5-HT_3-antagonist koji pokriva odgođenu mučninu i povraćanje.

Prevencija mučnine i povraćanja kod primjene niskoemetogene kemoterapije

Niski rizik:

- deksametazon 12 mg po. ili iv. na dan ili
- tietilperazin 6,5 do 13 mg po. ili iv. ili sk. ili im. svaka 4 ili 6 sati
- metoklopramid 10–40 mg po. ili iv. svaka 4–6 sati
- ±difenhidramin 25–50 mg po. svaka 4–6 sati
- ±lorazepam 0,5–2 mg po. ili iv. svaka 4–6 sati

Minimalni:

- bez rutinske profilakse
- ako se jave mučnina i povraćanje unutar 24 sata, valja razmisliti o primjeni antiemetika za primarnu profilaksu kao za niski emetogeni potencijal.

Liječenje probojne mučnine i povraćanja

Opće načelo liječenja probojne mučnine i povraćanja jest primjena lijeka iz druge skupine (dopaminski antagonisti, haloperidol, glukokortikoidi i anksiolitici) pri čemu se preporučuje iv. ili rektalni put primjene. Važno je osigurati adekvatnu hidraciju i korigirati elektrolitske poremećaje. Prije sljedećeg ciklusa kemoterapije treba obratiti pozornost na druge moguće uzroke probojne mučnine i povraćanja kao što su: moždane metastaze, elektrolitske abnormalnosti, tumorska infiltracija gastrointestinalnih organa. Treba razmotriti mogućnost dodavanja aprepitanta, konkomitantnih antiemetika (dopaminskih antagonista – metoklopramida, haloperidola), prilagoditi doze i učestalost primjene 5-HT_3-antagonista, a vezano za individualnu reaktivnost bolesnika kada je riječ o kemoterapijskom protokolu. Ako bolesnik ima dispepsiju, treba dodati H_2-blokator ili inhibitor protonske pumpe.[53]

* Aprepitant 125 mg po. 1. dan, 80 mg po. na dan, 2–3. dan ili fosaprepitant diglumin 115 mg iv. 1. dan, aprepitant 80 mg po. 2–3. dan dio su optimalne antiemetske kombinacije, ali nisu na listi lijekova HZZO-a.
** Važno je naglasiti da se palonosetron primjenjuje jednokratno, samo prvog dana ordinacije kemoterapijskog protokola.
*** Kratice: iv. = intravenski, po. = peroralno, sk. = supkutano, im. = intramuskularno

LITERATURA

1. *Morran C, Smith DC, Anderson DA i sur.* Incidence of nausea and vomiting with cytotoxic chemotherapy: A prospective randomized trial of antiemetics. Br Med J 1979;1:1323–4.
2. *Jenns K.* Importance of nausea. Cancer Nurs 1994;17:488–93.

3. *Nesse RM, Carli T, Curtis GC i sur.* Pretreatment nausea in cancer chemotherapy; A conditioned response? Psychosom Med 1980;42:33–6.
4. *Wilcox PM, Fetting JH, Nettesheim KM i sur.* Anticipatory vomiting in women receiving cyclophosphamide, methotrexate, and 5-FU (CMF) adjuvant chemotherapy for breast carcinoma. Cancer Treat Rep 1982; 66:1601–4.
5. *Carey MP, Burish TG.* Anxiety as a predictor of behavioral therapy outcome for cancer chemotherapy patients. J Consult Clin Psychol 1985; 53:860–5.
6. *Morrow GR, Lindke J, Black PM.* Predicting development of anticipatory nausea in cancer patients: Prs examination of eight clinical characteristics. J Pain Symptom Manag 1991;6;215–23.
7. *Hickok JT, Roscoe JA, Morrow GR i sur.* 5-Hydroxytriptamine-receptor antagonists versus prochlorperazin efor control of delayed nausea caused by doxorubicin: a URCC CCOP randomised controlled trial. Lancet Oncol 2005;6:765–72.
8. *Grunberg SM, Osoba D, Hesketh PJ i sur.* Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity – an update. Support Care Cancer 2005;13:80–4.
9. *Roila F, Hesketh PJ, Herrstedt J i sur.* Prevention of chemotherapy and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. Ann Oncol 2006;17:20–8.
10. *Ettinger DS, Bierman PJ Bradbury B i sur.* Antiemesis. J Natl Compr Canc Netw 2007;5:12–33.
11. *Sullivan JR, Leyden MJ, Bell R.* Decreased cisplatin-induced nausea and vomiting with chronic alcohol ingestion. N Engl J Med 1983;309 (13)796.
12. *Kris Mg, Gralla RJ, Clark RA i sur.* Incidence, course and severity of delayed nausea and vomiting following the administration of high dose cisplatin. J Clin Oncol 1985;3:1379–84.
13. *Roila F, Boschetti E, Tonato M i sur.* Predictive factors of delayed emesis in cisplatin patients and antiemetic activity and tolerability of metoclopramide or dexamethasone. Am J Clin Oncol 1991;14:238–42.
14. *Borison HL, Wang S.* Physiology and pharmacology of vomiting. Pharmacol Rev 1953;5:193–230.
15. *IMS data 2007.*
16. *Dodds LJ.* The control of cancer chemotherapy-induced nausea and vomiting. J Clin Hosp Pharm 1985;10:143–66.
17. *Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR i sur.* American Society of Clinical Oncology guidelines for antiemetics in oncology: update 2006. J Clin Oncol 2006;24:2932–47 [Erratum, J Clin Oncol 2006;24:5431–2.]
18. *Herrstedt J.* Chemotherapy-induced nausea and vomiting: ESMO clinical recommendations for prophylaxis. Ann Oncol 2007;18:Suppl 2: ii83–ii85.
19. *Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ i sur.* Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. J Clin Oncol 2005;23:2822–30.
20. *Gralla R, Lichinitser M, Van Der Vegt S i sur.* Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemoterapy: results of a double-blind randomised phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. Ann Oncol 2003;14:1570–7.
21. *Andrews PL, Bhandari P, Davey PT i sur.* Are all 5-HT3 receptor antagonist the same? Eur J Cancer 1992;28A(suppl 19:S2–6.
22. *Grunberg SM, Koeller JM.* Palonosetron: a unique 5-HT3 receptor antagonist for the prevention of chemotherapy induced emesis. Expert Opin Pharmacoter 2003;4:2297–303.
23. *Grunberg SM, Stevenson LL, Rusell CA i sur.* Dose-ranging phase I study of the serotonin antagonisst GR 38032F for prevention of cisplatin-induced nausea and vomiting. J Clin Oncol 1989;7:1137–41.
24. *Chevallier B.* Efficacy and safety of granisetron compared with high dose metoclopramide plus dexamethasone in patients receiving high-dose cisplatin in a single – blind study. Eur J Cancer 1990;26:S33–36.
25. *Cupissol DR, Serrou B, Caubel M.* The efficacy of granisetron as prophylactic anti-emetic and intervention agent in high dose cisplatin-induced emesis. Eur J Cancer 1990;26:S23–27.
26. *De Mulder PHM, Seynaeve C, Vermorken JB i sur.* Ondansetron compared with high dose metoclopramide in prophylaxis of acute and delayed cisplatin-induced nausea and vomiting. Ann Inter Med 1990;113: 834–40.
27. *Marty M.* A comparative study of the use of granisetron, a selective 5-HT3-antagonist versus a standard anti-emetic regimen of chlorpromazine plus dexamethasone in the treatment of cytostatic-induced emesis. Eur J Cancer 1990;26(suppl 1):S28–32.
28. *Marty M, Pouillart P, School S i sur.* Comparison of the 5-HT3 receptor antagonist ondansetron (GR38032F) with high dose metoclopramide in the control of cisplatin-induced emesis. N Engl J Med 1990;322: 816–21.
29. *Soukop M.* A comparison of two doses levels of granisetron in patients receiving high dose cisplatin. Eur J Cancer 1990;26(suppl 1):S15–19.
30. *Fraschin G.* Antiemetic activity of ondansetron in cancer patients receiving non cisplatin chemotherapy. Semin Oncol 1992;19(4 suppl 10): S41–47.
31. *Kamanabrou D.* Intravenous granisetron establishing the optimal dose. Eur J Cancer 1992;28A (suppl 1):S6–11.
32. *Sledge GW Jr, Einhorn L, Nagy C i sur.* Phase III double-blind comparison of intravenous ondansetron and metoclopramide as antiemetic therapy for patients receiving multiple-day cisplatin based chemotherapy. Cancer 1992;70:2524–8.
33. *Chevallier B.* The control of acute cisplatin induced emesis – a comparative study of granisetron and combination regimen of high dose metoclopramide and dexamethasone. Br J Cancer 1993;68:176–80.
34. *Navari RM, Kaplan HG, Gralla RJ i sur.* Efficacy and safety of granisetron, a selective 5-HT3 antagonist, in the prevention of nausea and vomiting induced by high dose cisplatin. J Clin Oncol 1994;12:2204–10.
35. *Eisenberg P, Fiugeroa-Vadillo J, Zamora R i sur.* Improved prevention of moderately emetogenic chemotherapy induced nausea and vomiting with palonosetron, a pharmacologically novel 5-HT3 receptor antagonist: results of phase III, single-dose trial versus dolasetron. Cancer 2003;98:2473–82.
36. *Rubenstein EB, Gralla RJ i sur.* Palonosetron compared with ondansetron or dolasetron for prevention of acute or delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting:combined results of two phase III trials. Proc Am Soc Clin Oncol 2003;22:729, abstract 2932.
37. *Gralla R, Lichinster M, Van Der Vegt S i sur.* Palonosetron improves prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemoterapy: results of a double-blind randomised phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. Ann Onncol 2003;14:1570–7.
38. *Lofters WS, Pater JL, Zee B i sur.* Phase III double blind comparison of dolasetron mesylate and ondansetron, and evaluation of the additive role of dexamethasone in the prevention of acute and delayed nausea and vomiting due to moderately emetogenic chemotherapy. J Clin Oncol 1997;15:2966–73.
39. Summary of the European SmPC (Aloxi, Kytril, Navoban, Anzemet).
40. *Mantovani A, Maccio L, Curreli l i sur.* Comparison of the effectiveness of three 5-HT3 receptor antagonists in the prophylaxis of acute vomiting induced by highly emetogenic chemoterapy (high dose cisplatin) for the treatment of primary head and neck cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 1994;13:428.
41. *Jordan K, Hinke A, Grothery A i sur.* A meta-analysis comparing the efficacy of four 5-HT3 receptor antagonists for acute chemotherapy-induced emesis. Support Care Cancer 2007;15(9):1023–33.
42. *Hesketh PJ, Grumberg SM, Gralla RJ i sur.* The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin-the Aprepitant Protocol 052 Study Group. J Clin Onco 2003;21(22):4112–9.
43. *Tremont-Lukats IW, Gonzalez-Barboteo J, Bruera E i sur.* Metaanalysis of neurokinin-1 receptor antagonists (NK-1 RA) for chemotherapy-induced nausea and vomiting (abstract). ASCO Annual Meeting Proceedings (post-meeting edition). J Clin Oncol 2004;22:8047.
44. *Grote T, Hajdenberg J, Cartmell A i sur.* Combination therapy for chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy: palonosetron, dexamethasone, and aprepitant. J Support Oncol 2006;4(8):403–8.
45. *Shadle CR, Lee Y, Majumdar AK i sur.* Evaluation of potential inductive effects of aprepitant on cytochrome P450 3A4 and 2C9 activity. J Clin Pharmacol 2004;44:215–23.
46. *Aapro MS, Alberts DS.* High dose dexamethasone for prevention of cisplatinum-induced vomiting. Cancer Chemother Pharmacol 1981;7: 11–4.
47. *Gralla RJ, Braun TJ, Itri LM i sur.* Antiemetic efficacy of high-dose metoclopramide: Randomized trials with placebo and prochlorperazine in patients with chemotherapy induced nausea and vomiting. N Engl J Med 1981;305:905–9.
48. *Wampler G.* The pharmacology and clinical effectiveness of phenothiazines and related drugs for managing chemotherapy-induced emesis. Drugs 1983;23:31–5.
49. *Grossman B, Lessen LS, Cohen P.* Droperidol prevents nausea and vomiting from cisplatinum (letter). N Engl J Med 1979;301:7.
50. *Srivastava M, Brito-Dellan N, Davis MP i sur.* Olanzapine as an antiemetic in refractory nausea and vomiting in advanced cancer. J Pain Symptom Managm 2003;25:578–82.
51. *Passik SD, Navari RM, Jung SH i sur.* A phase I trial of olanzapine (Zypreksa) for the prevention of delayed emesis in cancer patients: a Hoosier Oncology Group Study. Cancer Invest 2004;22:383–8.
52. *Herrstedt J.* Chemotherapy-induced nausea and vomiting: ESMO clinical recommendations for prophylaxis. Ann Oncol 2007;18:Suppl 2: ii83–ii85

POJAVNOST VELIKIH NEŽELJENIH SRČANOŽILNIH DOGAĐAJA NAKON KARDIOKIRURŠKIH ZAHVATA

INCIDENCE OF MAJOR ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS AFTER CARDIAC SURGERY PROCEDURES

NENAD LAKUŠIĆ, FRANJO BABORSKI, JASNA ČERKEZ HABEK, ZDENKO SONICKI, DUŠKO CEROVEC, MARCEL MAJSEC*

Deskriptori: Kardiokirurški zahvati – komplikacije, mortalitet; Aortokoronarno premoštenje – komplikacije, mortalitet; Ugradnja umjetnog srčanog zaliska – komplikacije, mortalitet

Sažetak. Cilj rada bio je analizirati pojavnost velikih neželjenih srčanožilnih događaja nakon kardiokirurških zahvata. Analizirano je ukupno 307 bolesnika koji su prethodno bili podvrgnuti nekom kardiokirurškom zahvatu unutar 6 mjeseci do dolaska na drugu fazu stacionarne kardiološke rehabilitacije. U 101 bolesnika (33%) učinjena je ugradnja aortnog ili mitralnog arteficijelnog zaliska, dok je 206 bolesnika (67%) podvrgnuto kardiokirurškoj revaskularizaciji miokarda (CABG). Krajnje točke praćenja podijeljene su u primarne (smrt zbog akutnog infarkta miokarda (IM) ili nagla smrt) i sekundarne (nefatalni IM ili nestabilna angina pektoris, moždani udar, novi kardiokirurški zahvat ili perkutana koronarna intervencija, srčano popuštanje ili značajna aritmija, smrt nekardijalnog uzroka). Prosječno vrijeme praćenja bolesnika nakon završene rehabilitacije bilo je 35 ± 21 mjesec. Tijekom razdoblja praćenja ukupno je zabilježena 61 primarna ili sekundarna točka. U skupini bolesnika s CABG zabilježeno je 48, a u skupini bolesnika s ugrađenim arteficijelnim zaliskom 13 velikih neželjenih srčanožilnih događaja (p=0,03). Zabilježeno je ukupno 19 smrti od fatalnog IM ili smrti koja je nastupila naglo (6%). Unutar skupine bolesnika s CABG bilo je 16, a unutar skupine bolesnika s ugrađenim arteficijelnim zaliskom bile su 3 smrti kardiovaskularnog uzroka (NS). Rezultati ovog istraživanja pokazuju da se komplikacije nakon kardiokirurških zahvata znatno češće javljaju u skupini bolesnika s CABG-om. Ukupno gledajući, stopa smrtnosti unutar analizirane skupine bolesnika podvrgnutih CABG-u ili ugradnji arteficijelnog zaliska u promatranom razdoblju nakon operacije relativno je niska.

Descriptors: Cardiac surgical procedures – adverse effects, mortality; Coronary artery bypass – adverse effects, mortality; Heart valve prosthesis implantation – adverse effects, mortality

Summary. The aim of the study was to analyze the incidence of major adverse cardiovascular events after different cardiac surgery procedures. This study included 307 patients who underwent some of cardiac surgery procedures within a period of 6 months of arriving at stationary cardiac rehabilitation. There were 101 patients (33%) who had valve surgery and 206 patients (67%) who underwent coronary artery bypass grafting (CABG). Primary end-point was death caused by fatal myocardial infarction (MI) or sudden death, and secondary end-points were non-fatal MI or unstable angina pectoris, stroke, new cardiac surgery or percutaneous coronary intervention, heart failure or significant arrhythmia and non-cardiac death. The mean duration of follow-up period after leaving stationary cardiac rehabilitation was 35 ± 21 months. During the follow up period, there was total of 61 primary and secondary end-points. In CABG group, there were 48 major adverse cardiovascular events compared to 13 in the group of patients with prosthetic valve (p=0.03). There was total of 19 fatal MI or sudden death (6%). The fatal outcome rates of cardiovascular origin were significantly higher in the group of patients after CABG than in the patients with prosthetic valve (16 vs. 3 death, NS). The results of this study suggest that the complications after cardiac surgery procedures occurs more often in CABG patients. However, mortality rate after cardiac surgery in the analyzed groups of patients is relatively low.

Liječ Vjesn 2009;131:54–57

Zbog modernog načina liječenja koronarne bolesti medikamentnom terapijom te poglavito hitnim i elektivnim intervencijskim zahvatima[1–4] sve manji broj bolesnika posljednjeg se desetljeća posljedično podvrgava kardiokirurškom zahvatu revaskularizacije miokarda (CABG, engl. Coronary Artery Bypass Grafting). Osim u relativno rijetkim slučajevima hitnoga kardiokirurškog zahvata u akutnom infarktu miokarda (IM) zbog novonastalog VSD-a, akutno nastale teške mitralne regurgitacije ili neuspjele primarne perkutane koronarne intervencije (PCI, engl. Percutaneous Coronary Intervention) praćene kardiogenim šokom, CABG je rezerviran za bolesnike sa značajnim suženjem glavnog stabla lijeve koronarne arterije, one s difuznom koronarnom bolesti (iako je i u njih moguće učiniti PCI), poglavito dijabetičare gdje je visoka incidencija kasnijih restenoza u stentu, kao i za bolesnike kod kojih zbog anatomskih odno-

* **Odjel za bolesti srca i krvnih žila, Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju Krapinske Toplice** (dr. sc. Nenad Lakušić, dr. med.; doc. dr. sc. Franjo Baborski, dr. med.; dr. sc. Duško Cerovec, dr. med.; prim. mr. sc. Marcel Majsec, dr. med.), **Poliklinika »Sunce«, Zagreb** (mr. sc. Jasna Čerkez Habek, dr. med.), **Katedra za medicinsku statistiku, epidemiologiju i medicinsku informatiku, Škola narodnog zdravlja »Andrija Štampar«, Zagreb** (doc. dr. sc. Zdenko Sonicki, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. N. Lakušić, Odjel za bolesti srca i krvnih žila, Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju, Gajeva 2, 49 217 Krapinske Toplice, e-mail: nenad.lakusic@post.t-com.hr

Primljeno 31. kolovoza 2007., prihvaćeno 13. studenog 2008.

sa nije moguće učiniti PCI.[3,5] Prema dostupnim recentnim podacima različitih serija koronarnih bolesnika, perioperativna smrtnost bolesnika podvrgnutih CABG-u kreće se od 2,5 do 4%.[6,7]

Danas su u suvremenoj kardiologiji i kardiokirurgiji dominantne valvularne srčane greške aortna stenoza, mitralna te aortna insuficijencija, dok je incidencija mitralne stenoze sve rjeđa u razvijenim zemljama.[8] Pored medikamentnog, danas je praktički dominantno liječenje teške valvularne greške kirurška ugradnja arteficijelnog zaliska, bilo mehaničkog ili biološkog. Primjerice, perioperacijska smrtnost kod ugradnje arteficijelnog aortnog zaliska (bez pridruženog CABG-a) iznosi 3–4%, a kod ugradnje mitralnog zaliska (bez CABG-a) 2–6%. Operativni rizik je znatno veći u bolesnika s poodmaklom fazom bolesti, sniženom istisnom frakcijom lijeve klijetke (EF) i gdje je uz ugradnju zaliska potrebno učiniti i CABG.[9]

Bolesnici se nakon završetka kirurškog liječenja i rane poslijeoperativne faze većinom upućuju na provedbu stacionarne kardiološke rehabilitacije. Pojavnost velikih neželjenih srčanožilnih događaja i ishod rehabilitiranih operiranih srčanih bolesnika u Hrvatskoj nisu do sada istraženi na većem uzorku bolesnika.

Stoga je cilj rada bio analizirati pojavnost velikih neželjenih srčanožilnih događaja nakon kardiokirurških zahvata u rehabilitiranih kardioloških bolesnika.

Bolesnici i metode

U ovu retrospektivnu studiju uključeno je 317 bolesnika koji su prethodno bili podvrgnuti nekom kardiokirurškom zahvatu unutar 6 mjeseci do dolaska na drugu fazu kardiološke rehabilitacije u Specijalnu bolnicu za medicinsku rehabilitaciju u Krapinskim Toplicama. Bilo je 230 muškaraca (73%) i 87 žena (27%). Prosječna dob bolesnika bila je 61 ± 9 godina. U 104 bolesnika (33%) učinjena je ugradnja aortnog ili mitralnog arteficijelnog zaliska, dok je u 213 bolesnika (67%) učinjen CABG. Bolesnici kod kojih je učinjen kombinirani kirurški zahvat (CABG uz ugradnju valvule ili ugradnja dviju valvula) nisu uključeni u studiju.

Svi uključeni bolesnici proveli su program medicinske rehabilitacije u trajanju od 3 tjedna (prosječno 19 ± 2 dana). Ovisno o ustanovi gdje je učinjen kirurški zahvat, dobivene su sljedeće distribucije: 144 bolesnika (46,9%) operirana su u Specijalnoj bolnici za invazivnu kardiologiju i kardiokirurgiju »Magdalena«, 88 bolesnika (28,7%) u Kliničkoj bolnici Dubrava, 74 bolesnika (24,1%) u Kliničkome bolničkom centru Zagreb i 1 bolesnik (0,3%) u Kliničkome bolničkom centru Rijeka.

Nakon dobivanja pozitivnog mišljenja Etičkog povjerenstva bolnice, istraživanje je provedeno u razdoblju od prosinca 2005. godine do veljače 2007. godine. Pretraživanjem medicinske baze podataka bolnice nađeni su bolesnici koji su bili podvrgnuti nekom kardiokirurškom zahvatu te potom rehabilitirani u razdoblju od 2001. do 2005. godine. Nakon formiranja baze podataka, svi bolesnici koji su uključeni u studiju pismenim su putem kontaktirani radi dobivanja podataka o njihovu trenutačnom stanju te zdravstvenom stanju u razdoblju praćenja (od otpusta nakon rehabilitacije do pismenog kontakta). U tipiziranom pismu koje su dobili na kućnu adresu, bolesnici su obaviješteni o provođenju ovog istraživanja te zamoljeni da sudjeluju u njemu. Potom je trebalo odgovoriti na pitanja pisana jednostavnim, bolesniku prilagođenim jezikom vezanim za zdravstveno stanje i tijek bolesti nakon odlaska s kardiološke rehabilitacije, većinom zaokruživanjem ponuđenih odgovora. Bolesniku su postavljena pitanja je li nakon odlaska s kardiološke rehabilitacije bio bolnički liječen, je li razlog hospitalizacije bio povezan sa srčanom bolesti te da navede razlog – srčano popuštanje, srčani infarkt ili »predinfarktno stanje«, poremećaj srčanog ritma, moždani udar, je li bio podvrgnut nekomu novom kirurškom zahvatu te koje lijekove trenutačno uzima. Također su zamoljeni ako su bili bolnički liječeni zbog bilo kojeg razloga, da uz pismo pošalju i preslik otpusnih pisama ili drugu medicinsku dokumentaciju. Pismo je trebalo vlastoručno potpisati čime je bolesnik dao suglasnost za sudjelovanje u istraživanju, kao i dozvolu za uporabu podataka iz medicinske arhive, te ga potom poslati na adresu bolnice. Ako do mjesec dana od slanja pisma nije bilo povratnog odgovora, svaki takav bolesnik bio je telefonski kontaktiran radi dobivanja potrebnih podataka. Ako je u periodu praćenja bilo smrtnih ishoda, zatražena je od obitelji pokojnika dostupna medicinska dokumentacija ustanove u kojoj je bolesnik do smrti bio liječen ili detaljniji podaci ako se radilo o nagloj smrti.

Krajnje točke praćenja podijeljene su u primarne i sekundarne.

Primarne točke praćenja bile su:

- smrt kardiovaskularnog uzroka što obuhvaća smrt od dijagnosticiranog novog, fatalnog akutnog infarkta miokarda (IM) ili smrt koja je nastupila naglo.[10]

Sekundarne točke praćenja bile su:

- nefatalni IM ili nestabilna angina pektoris zbog koje je ispitanik bio hospitaliziran u razdoblju praćenja,
- moždani udar,
- novi kardiokirurški zahvat ili PCI,
- srčano popuštanje ili aritmija poput fibrilacije atrija ili ventrikularne ektopije zbog koje je ispitanik bio hospitaliziran u razdoblju praćenja,
- smrt nekardijalnog uzroka.

Tablica 1. *Razlike u osnovnim karakteristikama bolesnika s CABG-om vs. arteficijelni zalistak*

Table 1. *Differences in basic characteristics of patients with CABG vs prosthetic valve*

Karakteristike bolesnika Patients' characteristics	Skupina bolesnika s CABG-om Patients with CABG (N=206)	Skupina bolesnika s arteficijelnim zaliskom Patients with prosthetic valve (N=101)	p
Dob (godine) Age (years)	61 ± 8	62 ± 10	NS
Spol (M / Ž) Sex (M / F)	165 / 41	58 / 43	<0,001
Indeks tjel. mase (kg/m^2) BMI (kg/m^2)	27,3 ± 2,4	27,4 ± 3,3	NS
Bivši pušači Former smokers	83 (40%)	7 (7%)	<0,001
Pušači/Smokers	7 (3%)	12 (12%)	NS
Arterijska hipertenzija Arterial hypertension	148 (72%)	53 (52%)	0,001
Dislipidemija Dislipidemia	171 (83%)	35 (35%)	<0,001
Šećerna bolest Diabetes mellitus	60 (29%)	12 (12%)	0,001
Preboljeli IM prije op. Previous MI	121 (59%)	6 (6%)	<0,001
EF prije operacije EF before surgery	56 ± 9	52 ± 9	0,001
EF nakon operacije EF after surgery	59 ± 10%	58 ± 9%	NS
Ergometrijski test (MET) Exercise stress test (MET)	6,2 ± 1,9	5,3 ± 1,5	0,005

Tablica 2. *Razlike u medikamentnoj terapiji između skupina bolesnika*
Table 2. *Differences in medical therapy between patient groups*

Skupina lijekova Drug class	Skupina s CABG-om CABG group (N=206)		Skupina s art. zaliskom Prosthetic valve group (N=101)		P
	N	%	N	%	
Acetilsalicilna kiselina Acetylsalicylic acid	191	93	18	18	<0,001
Oralni antikoagulans Oral anticoagulants	6	3	82	81	<0,001
Klopidogrel Clopidogrel	24	12	1	1	0,001
Digitalis	5	2	18	18	NS
ACE-inhibitori ACE inhibitors	109	53	51	50	NS
Beta-blokatori Beta blockers	99	48	43	43	NS
Diuretici/Diuretics	84	41	71	70	0,01
Blokatori kalcijskih kanala Calcium channel blockers	59	29	13	13	NS
Blokatori angiotenzinskog receptora Angiotensin receptor blockers	20	10	12	12	NS
Amiodaron/Amiodarone	42	20	31	31	NS
Statini/Statins	168	82	31	31	<0,001

Od 317 uključenih bolesnika, na adresu bolnice vratilo se ukupno 236 pisama (74%). Potom su ostali bolesnici telefonski kontaktirani tijekom sljedećih mjesec dana. Od 81 bolesnika koji unutar mjesec dana nisu odgovorili na pismo, uspjelo se telefonski kontaktirati sa 71 bolesnikom ili s nekim od članova njihove uže obitelji tako da je u periodu praćenja ukupno »izgubljeno« 10 bolesnika (3%). Od 10 bolesnika »izgubljenih« u periodu praćenja bilo je 7 muškaraca i 3 žene, odnosno ovisno o dijagnozi, 7 bolesnika s CABG-om i 3 bolesnika s ugrađenim arteficijelnim zaliskom.

Osnovne karakteristike i razlike između 307 bolesnika s CABG-om i onih s ugrađenim arteficijelnim zaliskom koji su završili istraživanje te medikamentna terapija koju su uzimali tijekom rehabilitacije prikazani su na tablici 1. i 2.

U statističkoj analizi dobivenih rezultata korišen je komercijalni sustav SAS System for Windows, Version 6.12. Dobiveni rezultati izraženi su srednjom vrijednosti ± standardna devijacija te frekvencijom pojavljivanja pojedinih događaja u razdoblju praćenja. Razlike između CABG-a i skupina bolesnika s ugrađenim arteficijelnim zaliskom testirane su Mann-Whitneyevim testom. Za analizu razlika između pojedinih promatranih proporcija korišten je χ^2 (»hi-kvadrat«) test. Vrijednost $p<0,05$ smatrana je statistički značajnom.

Rezultati

Prosječno vrijeme praćenja bolesnika bilo je 35±21 mjesec. U skupini bolesnika s CABG-om prosječno vrijeme praćenja bilo je 36±22 mjeseca, a u skupini bolesnika s ugrađenim arteficijelnim zaliskom prosječno vrijeme praćenja bilo je 33±21 mjesec (NS).

Tijekom razdoblja praćenja ukupno je zabilježena 61 primarna ili sekundarna točka (20%), odnosno neki od velikih neželjenih srčanožilnih događaja. U skupini bolesnika s CABG-om zabilježeno je 48, a u skupini bolesnika s ugrađenim arteficijelnim zaliskom 13 velikih neželjenih srčanožilnih događaja (p=0,03).

Ukupno je zabilježeno 19 smrti kardiovaskularnog uzroka (6%), odnosno smrti od novog akutnog IM ili smrti koja je nastupila naglo. Unutar skupine bolesnika s CABG-om bilo je 16, a unutar skupine bolesnika s ugrađenim arteficijelnim zaliskom 3 smrti kardiovaskularnog uzroka (NS).

Sekundarne točke zabilježene su ukupno 42 puta (14%) u razdoblju praćenja, i to 32 puta u skupini bolesnika s CABG-om i 10 puta u skupini bolesnika s ugrađenim arteficijelnim zaliskom (NS). Ovisno o vrsti sekundarnih točaka dobivene su sljedeće distribucije unutar skupina analiziranih bolesnika (tablica 3.).

Tablica 3. *Distribucija sekundarnih točaka praćenja unutar skupina bolesnika*
Table 3. *Distribution of secondary follow-up and-points in patient groups*

Sekundarne točke praćenja Secondary follow-up end-points	CABG (N= 206)	Art. zalistak Prostetic valve (N= 101)	p
Nefatalni IM/API Nonfatal MI/APS	12 (6%)	0 (0%)	0,01
Moždani udar Stroke	4 (2%)	3 (3%)	NS
re-PCI ili reoperacija re-PCI or repeat surgery	3 (2%)	0 (0%)	NS
Srčano popuštanje/aritmija Heart failure/arrhythmia	10 (5%)	6 (6%)	NS
Nekardijalna smrt Noncardiac death	3 (1%)	1 (1%)	NS
Ukupno/Total	32 (16%)	10 (10%)	NS

Rasprava

Osnovni rezultati ovog istraživanja pokazuju da je pojavnost ozbiljnih komplikacija nakon kardiokirurških zahvata očekivana i prihvatljiva uz njihovu značajno veću pojavnost u skupini bolesnika s CABG-om. Očekivano, bilo je više smrti od novog IM ili smrti koja je nastupila naglo (primarna točka praćenja) u skupini bolesnika s CABG-om ali bez dostizanja statističke značajnosti. Što se tiče sekundarnih točaka, i one su neznačajno češće zabilježene u skupini bolesnika s CABG-om. Pojedinačno gledano, samo za nestabilnu anginu pektoris ili novi, nefatalni IM dostignuta je statistička značajnost (p=0,01), odnosno bolesnici s CABG-om češće su hospitalizirani zbog tog razloga. Nadalje, moglo se očekivati da su bolesnici s ugrađenim arteficijelnim zaliskom češće hospitalizirani zbog aritmija i/ili srčanog popuštanja, kao i zbog tromboembolijskih komplikacija,[11–12] ali, nisu nađene značajne razlike između promatranih skupina operiranih bolesnika. Osim očekivane razlike u antikoagulantnoj – antiagregacijskoj – antitrombocitnoj terapiji te statinskoj terapiji između skupina bolesnika, bolesnici s ugrađenim arteficijelnim zaliskom znatno češće su uzimali diuretike dok nije bilo značajne razlike u uzimanju drugih lijekova između skupina bolesnika.

Češća pojavnost komplikacija u skupini bolesnika s CABG-om može se objasniti na nekoliko načina. Analizirajući te dvije skupine bolesnika, CABG vs. ugrađeni arteficijelni zalistak, treba imati na umu da se radi o bitno različitim patološkim (patofiziološkim) entitetima. Bolesnici s CABG imali su i prijeoperativno »nepovoljniji« rizični profil u odnosu na bolesnike kojima je ugrađen arteficijelni zalistak, odnosno imali su značajno veću incidenciju arte-

rijske hipertenzije, dislipidemije, šećerne bolesti, preboljelog IM-a, anamneze pušenja cigareta i dr., a upravo su to nepovoljni rizični čimbenici dugoročnog ishoda.[6]

Bolesnici s CABG-om značajno su češće preboljeli IM prije operacije, u ovom uzorku njih čak 59%, za razliku od »samo« 6% bolesnika s ugrađenim zaliskom. Postinfarktno ožiljno promijenjeni miokard i nerijetko remodelirana lijeva klijetka, bez obzira na kasniji CABG, zasigurno utječu na dugoročnu pojavnost komplikacija i na preživljenje tih bolesnika.[13] Nadalje, kako se radi o skupini koronarnih bolesnika koja je morala biti podvrgnuta kirurškoj revaskularizaciji, to implicira da se radilo o višežilnoj, odnosno, težem stupnju koronarne bolesti, što zasigurno, bez obzira na CABG, može utjecati na razvoj komplikacija i dugoročno preživljenje tih bolesnika. Također, u skupini bolesnika s CABG-om, znatno je više onih sa šećernom bolesti, a ti bolesnici imaju i dugoročno lošiju prognozu i veću smrtnost.[14] Literaturni podaci o dugoročnom preživljenju bolesnika s CABG-om su heterogeni. Tako se smrtnost bolesnika s CABG-om u razdoblju praćenja od 7 do 12 godina nakon operacije na različitim serijama bolesnika kretala od 11 do 23%.[7,15,16]

Za razliku od koronarnih bolesnika, u bolesnika s valvularnom bolesti, patofiziološki mehanizmi su bitno drukčiji, ovisno o tipu srčane greške. Mehaničkim rješavanjem problema bolesnog zaliska, dolazi do barem djelomičnog ispravljanja niza patofizioloških mehanizama, smanjenja tlakova u srčanim šupljinama, poboljšanja EF-a (što je nađeno i u ovom istraživanju), vjerojatno i dugoročnog smanjenja autonomnog disbalansa itd. Kako je u tih bolesnika bila znatno manja pojavnost preboljelog IM-a, šećerne bolesti i dr., te s obzirom na činjenicu da poslijeoperativno više nije bilo razlike u EF-u u usporedbi s bolesnicima s CABG-om, nije nelogično da bolesnici s ugrađenim arteficijelnim zaliskom imaju i manju pojavnost velikih neželjenih srčanožilnih događaja dugoročno nakon kirurškog zahvata.

Postoji nekoliko ograničenja ovog istraživanja. Analiziran je tek manji broj bolesnika s obzirom na broj kardiokirurških zahvata koji budu učinjeni u Hrvatskoj u jednoj godini. Uključeni su samo rehabilitirani bolesnici, tj. oni koji su preživjeli operaciju te su upućeni na rehabilitaciju u Krapinske Toplice. Nadalje, većina analiziranih bolesnika imala je očuvanu sistoličku funkciju lijeve klijetke što u određenoj mjeri sigurno utječe na dobivene rezultate premda prema recentnim izvještajima, i bolesnici s CABG-om sa znatno reduciranim EF-om imaju relativno nisku smrtnost kardijalnog uzroka u dugoročnom praćenju.[7] S obzirom na to da je u ovom istraživanju primarno bila analizirana varijabilnost srčanog ritma u operiranih kardioloških bolesnika i prognostička vrijednost takvog nalaza,[17] postojali su brojni i relativno strogi kriteriji uključenja (stabilni sinusni ritam, dob <75 godina) i isključenja (fibrilacija atrija, kombinirana kardiokirurška operacija, trajna elektrostimulacija srca, akutno srčano popuštanje itd.) bolesnika u istraživanje čime je znatno smanjena reprezentativnost analiziranog uzorka s obzirom na učestalost komplikacija. Unatoč tomu, a kako je već navedeno u uvodu rada, ovakvo istraživanje još nije provedeno u Hrvatskoj. Mislimo da rezultati ove pilot-studije daju dobru osnovu za provedbu potencijalno novoga, multicentričnog istraživanja na bitno većem uzorku bolesnika koji bi bili uključeni u istraživanje već prije operacije čime bi se dobili podaci o perioperativnoj smrtnosti i ranim komplikacijama u našim kardiokirurškim centrima do relevantnih podataka o pojavnosti velikih neželjenih srčanožilnih događaja u operiranih kardioloških bolesnika u Hrvatskoj tijekom dugoročnog praćenja.

Zaključno, rezultati ovog istraživanja, uzimajući u obzir sva navedena ograničenja, pokazuju da je pojavnost ozbiljnih komplikacija i stopa smrtnosti operiranih kardioloških bolesnika u promatranom razdoblju (prosječno oko 3 godine nakon operacije) ipak relativno niska te da se komplikacije znatno češće događaju u skupini bolesnika s CABG-om u odnosu na bolesnike s ugrađenim arteficijelnim zaliskom.

LITERATURA

1. *Fibrinolitic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group.* Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Lancet 1994;343:311–22.
2. *The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology.* Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2003;24:28–66.
3. *The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology.* Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions. Eur Heart J 2005;26:804–47.
4. *Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, Groch L, Zelizko M, Aschermann M i sur.* »PRAGUE« Study Group Investigators. Long distance transport for primary angioplasty vs. immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial – PRAGUE-2. Eur Heart J 2003;24:94–104.
5. *Adams DH, Filsoufi F, Antman EM.* Medical Management of the Patient Undergoing Cardiac Surgery. U: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, ur. Braunwald's Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005, str. 1997.
6. *Gao G, Wu Y, Grunkemeier GL, Furnary AP, Starr A.* Long-term survival of patients after coronary artery bypass graft surgery: comparison of the pre-stent and post-stent eras. Ann Thorac Surg 2006;82:806–10.
7. *Soliman Hamad MA, Tan ME, van Straten AH, van Zundert AA, Schonberger JP.* Long-term results of coronary artery bypass grafting in patients with left ventricular dysfunction. Ann Thorac Surg 2008;85: 488–93.
8. *Čikeš I, Miličić D.* Bolesti srčanih zalistaka. U: Vrhovac B, Francetić I, Jakšić B, Labar B, Vucelić B, ur. Interna medicina. Zagreb: Naklada Ljevak; 2003, str. 508–33.
9. *The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology.* Guidelines on the management of valvular heart disease. Eur Heart J 2007;28:230–68.
10. *Duraković Z.* Iznenadna smrt. U: Vrhovac B, Francetić I, Jakšić B, Labar B, Vucelić B, ur. Interna medicina. Zagreb: Naklada Ljevak; 2003, str. 496–8.
11. *Aoyagi S, Hori H, Yoshikawa K, Arinaga K, Fukunaga S.* Mid-term results of valve replacement with the ATS valve: a seven-year follow up. J Heart Valve Dis 2007;16:267–74.
12. *Cervera A, Amaro S, Obach V, Chamorro A.* Prevention of ischemic stroke: antithrombotic therapy in cardiac embolism. Curr Drug Targets 2007;8:824–31.
13. *Vanky F, Hakanson E, Maros T, Svedjeholm R.* Different characteristics of postoperative heart failure after surgery for aortic stenosis and coronary disease. Scand Cardiovasc J 2004;38:152–8.
14. *Thomas JE, Foody JM.* The pathophysiology of cardiovascular disease in diabetes mellitus and the future of therapy. J Cardiometab Syndr 2007;2:108–13.
15. *Ketonen M, Pajunen P, Koukkunen H, Immonen-Raiha P, Mustonen J, Mahonen M i sur.* FINMONICA/FINAMI Study Group. Long-term prognosis after coronary artery bypass surgery. Int J Cardiol 2008; 124:72–9.
16. *Hsiung MC, Wei J, Chang CY, Chuang YC, Lee KC, Sue SH i sur.* Long-term survival anf prognostic implications after coronary artery bypass grafting in Chinese patients with coronary artery disease. Acta Cardiol 2006;61:519–24.
17. *Lakusic N, Slivnjak V, Baborski F, Sonicki Z.* Heart rate variability in patients after cardiac valve surgery. Cent Eur J Med 2008;3:65–70.

NOVOROĐENČAD MALE PORODNE MASE U PET HRVATSKIH ŽUPANIJA

NEWBORNS WITH SMALL BIRTH WEIGHT IN FIVE CROATIAN REGIONS

LIDIJA MISIR-GALIĆ, JOSIP GRGURIĆ*

Deskriptori: Nedostašče; Rodna težina; Gestacijska dob; Hrvatska

Sažetak. *Cilj:* Među terminskom novorođenčadi u pet hrvatskih županija odrediti broj novorođenčadi male porodne mase za gestacijsku dob. Analizirati utjecaj komplikacija i intervencija trudnoće i dobi majke na rađanja djeteta s malom porodnom masom. *Metode:* Na uzorku živorođene terminske novorođenčadi rođene od 1. siječnja do 31. prosinca 2000. godine iz jednoplodnih trudnoća u pet hrvatskih županija napravljene su tablice centilnih vrijednosti prema kojima su izdvojena novorođenčad s malom porodnom masom za gestacijsku dob. Isključena su novorođenčad s prirođenim malformacijama, nepotpunim podacima i mrtvorođenčad. Analiziran je udio novorođenčadi iz trudnoća s komplikacijama i intervencijama, prema zrelosti majke, završetku poroda te spolu. *Rezultati:* U pet županija Hrvatske rođeno je 10,9% terminske novorođenčadi nedostatne porodne mase. Djeca male porodne mase za dob češće su rođena iz trudnoća s komplikacijama (p<0,0001), intervencijama (p<0,0001) i trudnoća maloljetnih majki (p<0,0001). Rođenje carskim rezom bilo je češće u odnosu na ostalu terminsku novorođenčad (p<0,0001). Imala su niže srednje vrijednosti porodne mase, duljine i opsega glave od novorođenčadi kontrolne skupine (p<0,0001). Porodna masa terminskog nedostaščeta statistički je manja ako je rođeno iz trudnoće s komplikacijama (p<0,026) i intervencijama (p<0,028) u odnosu na novorođenče male porodne mase iz uredne trudnoće. Varaždinska županija imala je najviši postotak terminske novorođenčadi male porodne mase (13,6%), a Šibensko-kninska županija najniži (5,9%). Srednje vrijednosti porodne mase na 10. centili razlikovale su se među objavljenim standardima rasta u Hrvatskoj i inozemstvu. *Zaključak:* Svako deseto novorođenče jedne populacije rađa se s malom porodnom masom za gestacijsku dob. Za neke od njih znamo da su rođeni iz trudnoća s komplikacijama ili intervencijama, iz trudnoća maloljetnih majki, ali za velik postotak uzrok ostaje nepoznat.

Descriptors: Infant, small for gestational age; Birth weight; Gestational age; Croatia

Summary. *Objective:* To determine the frequencies of small birth-weight for gestational age newborns in five Croatian regional maternal hospitals. To analyze the influence of complications and interventions in pregnancies and mother age on births of small-for-gestational age newborns. *Methods:* Based on the sample of live births full-term newborns from singleton pregnancies born between January 1st and December 31st, 2000, in five Croatian regions, tables of percentiles were created and selected small-for-gestational-age newborns from them. Infants with congenital malformations, births with incomplete records in hospital database and stillbirths were excluded. Percentage of newborns with complication in pregnancy and with interventions was analyzed by mother age, mode of delivery and by sex. *Results:* In five Croatian regions 10.9% small-for-gestational-age term newborns were born. Small-for-gestational-age newborns were born more often from pregnancy with complications (p<0.0001), with interventions (p<0.0001) and from teenage mothers pregnancies (p<0.0001). Those infants born with Cesarean Section are more frequent in relation to other newborns (p<0.0001). Observed were lower means of birth-weight, birth-length and head circumference compared to those from control group (p<0.0001). Birth-weight of term small-for-gestational age newborns was statistically lower in cases of pregnancy with complications (p<0.026) and interventions (p<0.028) compared to small-for-gestational-age newborns from regular pregnancy. Varaždin region had the highest percentage of term born small-for-gestational-age newborns (13.8%) and Šibenik region the lowest (5.9%). Birth-weight means on the 10th percentile level were different from published standards of growth in Croatia and foreign countries. *Conclusion:* Each tenth newborn from one population is born with low birth-weight. For some of them we know they came from pregnancies with complications or interventions and from teenage mothers' pregnancies, but for large part of them the cause is still unknown.

Liječ Vjesn 2009;131:58–64

Porodna masa rezultat je djelovanja višestrukih čimbenika rasta ovisnih o genskom potencijalu, potpori rasta i faktorima okoline, a najosjetljiviji je pokazatelj intrauterinog rasta novorođenčeta.[1–3] Ovisno o uzroku i vremenu djelovanja poremećaja činilaca rasta doći će do intrauterinog zastoja rasta ploda koji rezultira rađanjem novorođenčeta male porodne mase za gestacijsku dob.

Mala porodna masa novorođenčeta definirana je kao masa manja od 10. centile porodne mase za gestacijsku dob.[4] U uvjetima smanjene potpore za rast nastaje cijeli niz poremećaja[5,6] i adaptacijskih mehanizama u korist vitalnih organa.[7,8] Svi ti brojni poremećaji uzrokovani poremetnjom potpore rasta, uz intrauterini zastoj rasta vode prema intrauterinoj smrti ploda. Spašavanje intrauterino ugroženog života pridonosi povećanju broja operativno završenih trudnoća[9,10] s rađanjem djeteta male porodne mase. Osim uzročno-posljedičnih prepoznatljivih i očekivanih perinatalnih i neonatalnih komplikacija koje su počele intrauterino, a nastavljaju se nakon rođenja,[11] jedan dio novorođenčadi male porodne mase prolazi bez vidljivih komplikacija nakon rođenja, kroz djetinjstvo i adolescenciju, a bolest se manifestira kao or-

* **Opća bolnica »Dr. Ivo Pedišić«, Sisak, Odjel za zdravstvenu zaštitu dojenčadi i djece** (mr. sc. Lidija Misir-Galić, dr. med), **Klinika za dječje bolesti Zagreb, Referentni centar Ministarstva zdravstva za praćenje rasta i razvoja djece predškolske dobi** (prof. dr. sc. Josip Grgurić, dr. med)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. L. Misir-Galić, Odjel za zdravstvenu zaštitu dojenčadi i djece, OB »Dr. Ivo Pedišić«, J. J. Strossmayera 59, 44000 Sisak, e-mail: lidija.misir-galic@sk.t-com.hr

Primljeno 9. listopada 2007., prihvaćeno 26. siječnja 2009.

ganska ili metabolička promjena tek u odrasloj dobi. Prije više od šesnaest godina postavljena je hipoteza o izravnoj uzročno-posljedičnoj vezi kroničnih kardiovaskularnih bolesti odrasle dobi s poremećajima fetalnog razvoja,[12] a zadnjih godina sve se više intrauterina hipotrofija smatra početnim čimbenikom za razvoj metaboličkih mehanizama koji u odrasloj dobi dovode do hipertenzije, koronarnih bolesti, moždanog udara i dijabetesa.[12–18]

Cilj rada

Cilj je istraživanja odrediti udio novorođenčadi male porodne mase za gestacijsku dob među terminskom novorođenčadi u pet hrvatskih županija. Analizirati utjecaj komplikacija trudnoće i intervencija u trudnoći te dobi majke na rađanja djeteta s malom porodnom masom. Srednje vrijednosti porodne mase terminske novorođenčadi s malom porodnom masom usporediti s referentnim vrijednostima prethodno provedenih istraživanja naših i stranih autora. Usporediti opseg glave i duljinu djece s nedostatnom porodnom masom prema ostaloj terminskoj djeci. Odrediti način poroda djece male porodne mase u odnosu na kontrolnu skupinu terminske novorođenčadi.

Ispitanici i metode rada

Korišteni su rodilišni podaci Zdravstvene knjižice djeteta iz pet hrvatskih županijskih rodilišta za novorođenčad rođenu od 1. siječnja do 31. prosinca 2000. godine. Zdravstvena knjižica djeteta sadržava podatke iz osobne, obiteljske, socijalne, prenatalne i neonatalne anamneze novorođenčeta, dojenčeta i predškolskog djeteta, a izdaje se svakom novorođenčetu kod otpusta iz rodilišta u tiskanom obliku, dok se isti podaci u elektoroničkom obliku pohranjuju u Referentni centar Ministarstva zdravstva za praćenje rasta i razvoja djece predškolske dobi.[19,20]

U ovom radu retrospektivno su analizirani podaci sve živorođene novorođenčadi iz jednoplodnih trudnoća Međimurske, Varaždinske, Koprivničko-križevačke, Sisačko-moslavačke i Šibensko-kninske županije s uredno popunjenim rodilišnim obrascem. Iz istraživanja su isključena novorođenčad s nepotpunim podacima, iz višeplodnih trudnoća, s kongenitalnim anomalijama i sindromima, neonatalno umrla i mrtvorođenčad. Od 6376 živorođene novorođenčadi u pet županija, prema zadanim kriterijima izabrano je 6200 novorođenčadi.

U daljnje istraživanje uzeta su novorođenčad rođena u terminu od navršenih 37 do nepuna 42 tjedna gestacije (N=5879). Za gestacijsku dob novorođenčeta uzimani su podaci procijenjene zrelosti novorođenčeta po Farrovoj, koji su se slagali s gestacijskom dobi trudnoće. Gestacijska zrelost novorođenčeta prikazana je u punim tjednima gestacije.

Izračunane su centilne vrijednosti (5., 10., 25., 50., 75., 90. i 95.) za porodnu masu, duljinu i opseg glave za svu odabranu novorođenčad po tjednima gestacije, paritetu majki i spolu novorođenčadi.

Za studijsku grupu izabrana su novorođenčad rođena u terminu s rodnom masom ispod 10. centile za gestacijsku dob (N=642). U daljnjoj analizi prikazane su vrijednosti 5. i 10. centile porodne mase terminske novorođenčadi i uspoređene s objavljenim podacima iz naše države i svijeta. Napravljena je usporedba broja novorođenčadi male porodne mase po spolu, dobi majke, komplikacijama i intervencijama u trudnoći u odnosu na ostalu novorođenčad. U komplikacije trudnoće, prema podacima prenatalne anamneze Zdravstvene knjižice djeteta, uključena su krvarenja, infekcije mokraćnog sustava, febrilitet nepoznatog podrijetla, hiperemeza, krvne inkompatibilnosti i preeklampsija. U intervencije su uključeni amniocenteza, zahvati kod cervikalne insuficijencije, kirurški zahvati vezani za trudnoću, fetus i majku, ali ne i operativni završetak poroda. Komplikacije i intervencije u ovom radu prikazane su kao prisutne – da i odsutne – ne.

Završetak poroda odnosio se na način završetka poroda, a prema Zdravstvenoj knjižici djeteta razvrstan je u četiri grupe: glavom – spontan ili induciran, vakuumskom ekstrakcijom – vaginalni porod glavom uz operativni završetak potpomognut vakuumom, zadak – vaginalno vođeni porod bez razvrstavanja na potpuni i nepotpuni stav te carski rez – operativno završen porod bez razvrstavanja na stav, početak poroda i komplikacije koje su dovele do završetka poroda carskim rezom.

Uspoređeni su porodna masa, duljina i opseg glave novorođenčadi male porodne mase s kontrolnom skupinom. Kontrolnu skupinu činila su ostala terminska novorođenčad iz pet županijskih rodilišta rođena od 1. siječnja do 31. prosinca 2000. godine, a koja su zadovoljila prethodne kriterije odabira ispitanika.

Vrijednosti porodne mase, duljine i opsega glave dobivene su po usuglašenim preporukama mjerenja djeteta nakon rođenja. Porodna masa mjerena je neposredno nakon rođenja na vagama (Libela 10, Celje, Slovenija) uz preciznost 0,005 kg. Porodna duljina mjerena je nakon rođenja u formacijskom koritu uz preciznost od jednog centimetra. Opseg glave mjeren je u prva 72 sata u frontookcipitalnoj ravnini uz preciznost 0,5 cm.

Rezultati su prikazani tablično. Kvalitativni podaci uspoređeni su međugrupno χ^2-testom. Distribucije kvantitativnih podataka testirane su unutargrupno na normalnost Smirnov-Kolmogorovljevim testom, varijable nisu pokazale otklon od normalne distribucije te su između grupa testirane t-testom. Upotrijebljen je statistički program Statistica 8.0 (Statistica for Windows, Computer program. Version 8.0 Tulsa, OK, USA: StatSoft, Inc., 2000.).

Rezultati

Na uzorku od 5879 zdrave terminske novorođenčadi rođene tijekom 2000. godine u pet hrvatskih županija (Međimurska, Varaždinska, Koprivničko-križevačka, Sisačko-moslavačka i Šibensko-kninska) napravljena je centilna distribucija porodne mase prema spolu, gestacijskoj dobi i parite-

Tablica 1. *Terminska novorođenčad male rodne mase prema ukupnom broju terminske novorođenčadi u županijama*
Table 1. *Small-for-gestational-age full-term newborns by total number of term newborns in regions*

Županija / Region	Novorođenčad 37–41 tjedna Newborns 37–41 weeks of gestation	Nedostaščad 37–41 tjedna Small-for-gestational age 37–41 weeks of gestation	
	n	n	%
Međimurska	1191	132	11,0
Sisačko-moslavačka	1006	112	11,1
Šibensko-kninska	987	58	5,9
Varaždinska	1631	222	13,6
Koprivničko-križevačka	1064	118	11,0
Ukupno / Total	5879	642	10,9

Tablica 2. *Terminska novorođenčad male rodne mase po spolu*
Table 2. *Small-for-gestational-age full-term newborns by sex*

Spol / Sex	Ukupno Total	Malo za gestacijsku dob Small-for-gestational-age		Kontrolna skupina Control group	
	n	n	(%)	n	(%)
Muški / Male	3051	333	(10,9)	2718	(89,1)
Ženski / Female	2828	309	(10,9)	2519	(89,1)
Ukupno / Total	5879	642	(10,9)	5237	(89,1)

χ^2 =0,0002; s.s.=1; p=0,988

Tablica 3. *Terminska novorođenčad prema komplikacijama trudnoće*
Table 3. *Full-term newborns by complications of pregnancy*

Komplikacije Complications	Novorođenče Newborn		Malo za gestacijsku dob Small-for--gestational-age		Kontrolna slupina Control group	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Da /Yes	659	(11,2)	118	(18,4)	541	(10,3)
Ne /No	5220	(88,8)	524	(81,6)	4696	(89,7)
Ukupno / Total	5879	(100)	642	(100)	5237	(100)

χ^2 =37,233; s.s.=1; p<0,0001

Tablica 4. *Terminska novorođenčad prema intervencijama u trudnoći*
Table 4. *Full-term newborns by interventions in pregnancy*

Intervencije Interventions	Novorođenče Newborn		Malo za gestacijsku dob Small--for-gestational-age		Kontrolna skupina Control group	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Da /Yes	757	(12,9)	165	(25,7)	592	(11,3)
Ne /No	5122	(87,1)	477	(74,2)	4645	(88,7)
Ukupno / Total	5879	(100)	642	(100)	5237	(100)

χ^2 =105,661; s.s.=1; p<0,0001

Tablica 5. *Terminska novorođenčad male rodne mase po dobi majke*
Table 5. *Small-for-gestational-age full-term newborns by maternal age*

Novorođenčad/Newborns			Dob majke (godina) Maternal age (year)			
			≤ 18		>18	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Malo za gestacijsku dob Small-for-gestational-age	642	(10,9)	40	(22,1)	602	(10,6)
Kontrolna skupina Control group	5237	(89,1)	141	(77,9)	5096	(89,4)
Ukupno / Total	5879	(100)	181	(100)	5698	(100)

χ^2 =23,992; s.s.=1; p<0,0001

tu majki. Sva terminska novorođenčad s porodnom masom ispod vrijednosti 10. centile izdvojena su kao hipotrofična novorođenčad s nedostatnom ili malom porodnom masom za gestacijsku dob. Ukupno su izdvojena 642 novorođenčeta male porodne mase ili 10,9% sveukupnog uzorka terminske novorođenčadi.

Najmanji broj djece male porodne mase, među terminskom novorođenčadi, imala je Šibensko-kninska županija (n=58; 5,9%), a najveći Varaždinska županija (n=222; 13,6%), tablica 1. Zastupljenost muške i ženske novorođenčadi male porodne mase bila je podjednaka, tj. bez statistički značajne razlike (χ^2=0,0002; s.s.=1; p<0,988), tablica 2.

Tablica 6.a. *Vrijednosti 10. centile rodne mase uz spol i tjedne gestacije*
Table 6.a. *10th percentile value of birth weight by sex and gestational age*

Tjedni gestacije Gestational age		Malo za gestacijsku dob Small-for gestational-age	5. centila 5th percentile	10. centila 10th percentile
Muški / Male	n	n=333		
37	192		2310	2500
38	485		2540	2680
39	824		2700	2920
40	1202		2860	3000
41	348		2950	3100
Ženske / Female		n=309		
37	141		2210	2300
38	402		2420	2560
39	769		2570	2790
40	1126		2750	2900
41	390		2790	2980

Tablica 6.b. *Vrijednost 10. centile rodne mase uz spol, redoslijed poroda i tjedne gestacije*
Table 6.b. *10th percentile value of birth weight by sex, parity and gestational age*

Tjedni gestacije Gestational age	n	5. centila 5th percentile	10. centila 10th percentile
Muško prvorotkinje / Male primipara			
37	80	2450	2500
38	180	2400	2590
39	324	2670	2860
40	504	2850	3000
41	146	2920	3040
Muško višerotkinje / Male multipara			
37	112	2230	2650
38	305	2650	2850
39	500	2750	2950
40	694	2870	3040
41	202	3000	3100
Žensko prvorotkinje / Female primipara			
37	54	2210	2280
38	168	2350	2480
39	312	2520	2710
40	472	2730	2900
41	163	2780	2900
Žensko višerotkinje/ Female multipara			
37	87	2200	2300
38	234	2450	2590
39	457	2620	2800
40	654	2750	2940
41	227	2970	3060

Od 642 novorođenčeta male porodne mase za dob, 118 ih je (18,4%) rođeno iz trudnoća s komplikacijama, dok je u kontrolnoj skupini od 5237 terminske djece samo 541 (10,3%) rođeno iz trudnoća s komplikacijama. Od ukupno 659 terminske novorođenčadi rođene iz trudnoća s komplikacijama, 118 (17,9%) bilo je male porodne mase, a među preostalih 5220 djece iz trudnoća bez komplikacija, male porodne mase bilo je 524 (10%) djece (χ^2=37,233; s.

Tablica 7.a. *Usporedba vrijednosti 10. centile rodne mase prema literaturi*
Table 7.a. *Comparison of the 10th percentile value of the birth weight according to literature*

	Novorođenčad Newborns	10. centila 10th percentile 37 tjedana 37 weeks	10. centila 10th percentile 40 tjedana 40 weeks	Medijan median 40 tjedana 40 weeks
Francuska France (22)	100716			
muški/male		2404	2963	3464
ženske/female		2281	2821	3326
Njemačka Germany (43)	563480			
muški/male		2570	3070	3600
ženske/female		2460	2940	3450
Kanada Canada (25)	676605			
muški/male		2552	3079	3613
ženske/female		2452	2955	3470
Kanada Canada (26)	1119440			
muški/male		2530	3060	3590
ženske/female		2475	2925	3450
SAD USA (29)	3134879			
muški/male		2596	2986	3495
ženske/female		2484	2872	
SAD – bijeli USA – white (28)	2807889			
muški/male		2550	3030	3595
ženske/female		2465	2920	3445
Naša ispitivanje Our study	5879			
muški /male		2500	3000	3520
ženske/female		2300	2900	3435

Tablica 7.*b. Usporedba vrijednosti 5., 10., 25. i 50. centile rodne mase terminske novorođenčadi*
Table 7.b. *Comparison of the 5th, 10th, 25th, and 50th percentile values of birth weight of term newborns*

	n	Centile/Percentiles 5	10	25	50
Naš uzorak 2000. Our sample 2000	5879				
muški /male	3051	2680	2860	3150	3450
ženske/female	2828	2570	2750	3050	3340
Euro 2000. (45)	2245				
muški /male	1154	2777	2900	3163	3450
ženske /female	1091	2692	2811	3053	3300
SAD 1976. US of America (2)	30772				
muški /male		2540	2780	3000	3270
ženske /female		2360	2580	2930	3230

s.=1; p<0,0001), tablica 3. Od 642 terminska novorođenčeta male porodne mase 165 (25,7%) rođeno je iz trudnoća s intervencijama, a u kontrolnoj skupini od 5237 terminske novorođenčadi iz trudnoća s intervencijama rođeno je svega 592 (11,3%) djece. Od ukupno 757-ero terminske novorođenčadi rođene iz trudnoća s intervencijama, 165 (21,8%) djece bilo je male porodne mase, a od preostala 5122 novorođenčeta rođena iz trudnoća bez intervencija, malu porodnu masu imalo je 477 (9,3%) djece (χ^2=105,661; s.s.=1; p<0,0001), tablica 4.

Broj terminske novorođenčadi male porodne mase iz trudnoća maloljetnih majki značajno je veći u odnosu na majke zrele dobi. Broj novorođenčadi male porodne mase dva puta je veći kod maloljetnih majki u odnosu na majke zrele dobi. Više od 22% novorođenčadi maloljetnih majki bilo je male porodne mase, dok je među djecom punoljetnih majki taj postotak 10,6%, (χ^2=23,992; s.s.=1; p<0,0001), tablica 5.

Na tablicama 6.a i 6.b prikazane su srednje vrijednosti porodne mase terminske novorođenčadi na 5. i 10. centili u našem uzorku. Na navedenim tablicama prisutna je razlika vrijednosti porodne mase ovisna o spolu, tjednu gestacije i redoslijedu poroda.

Vrijednosti porodne mase na 10. centili uspoređene su s nekoliko krivulja rasta novorođenačke populacije Europe i Amerike na tablicama 7.a i 7.b. Hipotrofična novorođenčad u našoj studiji imala je najbliže vrijednosti porodne mase zbirnim podacima novorođenčadi iz dvanaest europskih država.

Srednja vrijednost porodne mase nedostaščeta značajno je manja ako je rođeno iz trudnoće s komplikacijama (t= 2,236; s.s.=640; p<0,026) i intervencijama (t=2,196; s.s.= 640; p<0,028) u odnosu na nedostašče iz trudnoće bez komplikacija i intervencija, tablica 8.

Novorođenčad male porodne mase ima značajno niže srednje vrijednosti porodne duljine (t=41,704; s.s.=5877; p<0,0001) i opsega glave (t=34,669; s.s.=5877; p<0,0001) u odnosu na ostalu terminsku novorođenčad iz kontrolne skupine, tablica 9.

Također postoji statistički značajna razlika kod novorođenčadi male porodne mase i novorođenčadi kontrolne skupine u odnosu na završetak poroda (χ^2=86,548; s.s.=3; p<0,0001). Novorođenčad male porodne mase za dob rađa

Tablica 8. *Komplikacije i intervencije u trudnoći i rodna masa terminske novorođenčadi male rodne mase*
Table 8. *Complications and interventions in pregnancy and birth weight of small-for-gestational age full-term newborns*

Rodna masa nedostaščeta Birth weight SGA (g)	n=642	Srednja vrijednost Mean (g)	SD (g)	Medijan Median (g)	t	p-value
Komplikacija/Complication					2,236	=0,026
Ne / No	524	2596	195	2650		
Da / Yes	118	2544	235	2600		
Intervencija /Intervention					2,196	=0,028
Da /Yes	165	2552	215	2615		
Ne / No	477	2594	202	2630		

SGA – Malo za dob / Small for gestational age

Tablica 9. *Mjere terminske novorođenčadi male rodne mase u usporedbi s kontrolnom skupinom*
Table 9. *Measures of small-for-gestational-age full-term newborns in comparison to control group*

Mjere Measures	n	Srednja vrijednost Mean (g)	SD (g)	Medijan Median (g)	t	p-value
Rodna masa (g) Birth weight (g)					87,069	<0,0001
Malo za dob Small-for-gestational-age	642	2571	211	2620		
Kontrolna skupina Control group	5237	3450	413	3400		
Rodna duljina (cm) Birth length (cm)					41,704	<0,0001
Malo za dob Small-for-gestational-age	642	46,6	2,2	47,0		
Kontrolna skupina Control group	5237	50,4	2,0	50,0		
Opseg glave (cm) Head circumference (cm)					34,669	<0,0001
Malo za dob Small-for-gestational-age	642	32,4	1,4	32,5		
Kontrolna skupina Control group	5237	34,4	1,2	34,0		

Tablica 10. *Način poroda*
Table 10. *Mode of delivery*

Način poroda Mode of delivery	Malo za gestacijsku dob Small-for- -gestational age		Kontrolna skupina Control group		χ^2	p-value
	n	%	n	%	86,548	<0,0001
Glava / Head	490	76,3	4596	87,8		
Vakuum / Vacuum	6	0,9	85	1,6		
Zadak / Breech	20	3,2	48	0,9		
Carski rez / Cesarean section	126	19,6	508	9,7		
Ukupno / Total	642	100,0	5237	100,0		

se u većem postotku carskim rezom (n=126; 19,6%) u odnosu na djecu iz kontrolne skupine (n=508; 9,7%). Postotak rođenih zatkom tri puta je veći kod novorođenčadi male porodne mase (n=20; 3,2%) u odnosu na kontrolnu skupinu (n=48; 0,9%), tablica 10.

U četiri županije vrijednosti 90. centile porodne mase novorođenčadi bile su iznad 4000 grama, do uključivo 4250 g za mušku novorođenčad Šibensko-kninske županije. Izdvajanjem studijske grupe od 642 novorođenčeta male porodne mase od ukupnog broja zdrave terminske novorođenčadi (5879), sva preostala novorođenčad (5237) uzeta su za kontrolnu skupinu.

Rasprava

Narušavanje međusobnog sklada brojnih čimbenika rasta koji uzrokuju intrauterini zastoj rasta rezultiraju rađanjem djeteta koje ima porodnu masu ispod 10. centile standardnih krivulja rasta za gestacijsku dob.

Većina razvijenih zemalja ima izrađene referentne vrijednosti za praćenje rasta i razvoja djece i odraz su karakteristika pojedine populacije. Zbog razlika koje su posljedica socijalno-ekonomskih uvjeta života, etničkih i rasnih grupacija, ali i odstupanja unutar istih populacijskih grupa zbog različitosti utjecaja genskog potencijala za rast i potpore za rast, teško je načiniti jedinstvenu krivulju rasta.[21]

Krivulje rasta u nekim razvijenim zemljama postoje više od 40 godina, međutim, vremenska promjenljivost varijabli s utjecajem na fetalni rast iziskuje korekcije prvobitno nastalih krivulja rasta.[2,22–24] Također zbog selekcijskih kriterija odabira reprezentativnog uzorka mogu nastati značajne razlike, osobito u graničnim područjima normale (10. i 90. centile). Mamelle iznosi usporedbu vrijednosti 10. centile prema dvadeset i jednom autoru iz kojih se vide razlike od čak 500 grama među muškom i 550 grama među ženskom terminskom novorođenčadi male porodne mase.[22] Uspoređujući novije centilne vrijednosti porodne mase u recentnim studijama sjevernoameričke novorođenčadi, razlike porodne mase između 10. centile s 42 tjedna gestacije i 90. centile s 30 tjedana gestacije iznose od 900 grama,[25–27] 500 grama[28] do 280 grama.[29]

U Republici Hrvatskoj do sada nisu postojale nacionalne krivulje intrauterinog rasta, a prve napravljene na uzorku novorođenčadi Zagreba obrađuju podatke iz 1982. godine.[30] Tek je mali broj autora u Hrvatskoj pokušao napraviti preliminarne krivulje rasta na ograničenu području za vlastitu populaciju.[31,32]

Udio novorođenčadi male porodne mase za gestacijsku dob u broju poroda vrlo je varijabilan kod različitih autora i ovisno o selekcijskim kriterijima iznosi do 10%,[33–36] što se i statistički očekuje. Prema našim rezultatima u ovom istraživanju samo u Šibensko-kninskoj županiji nalazimo manji postotak novorođenčadi male porodne mase (5,9%), u odnosu na podjednak postotak (oko 11%) u ostalim županijama. Na prostorima Hrvatske udio novorođenčadi male porodne mase prikazivan je različito i iznosi od 4,05% u Osijeku za period 1997. do 1999. godine,[37] u Rijeci 4,76% za period 1987. do 1999. godine[10] do 7,2% u Splitu za 1999. godinu[38] te 10,5 % za 2001. do 2003. godinu.[31] Taj postotak je promjenljiv, ovisno o rodilištu u kojem se radi analiza. Klinička rodilišta s koncentracijom ugroženih i visokorizičnih trudnoća imaju viši postotak i prijevremenih poroda i novorođenčadi male porodne mase, osobito ako se pri odabiru uzorka uključe novorođenčad iz višeplodnih trudnoća, novorođenčad s kongenitalnim anomalijama i kromosomopatijama koja se većinom rađaju s nižom porodnom masom.

Prema ustroju regionalizacije perinatalne zaštite Hrvatskog društva za perinatalnu medicinu HLZ-a (Hrvatskoga liječničkog zbora) od pet županijskih rodilišta, obuhvaćenih

ovom analizom, četiri su rodilišta prve razine s ograničenom mogućnošću zbrinjavanja ugrožene novorođenčadi. Samo Varaždin kao rodilište II. razine ima veće mogućnosti zbrinjavanja novorođenčadi s porodnom masom iznad 1800 grama, iz blaže ugroženih trudnoća, rođene iznad 34 tjedna gestacije.[39]

Iako smještene na relativno malom prostoru, zemljopisno raspoređene od nizinske sjeverne, preko središnje brdovite do srednjodalmatinske priobalne Hrvatske, svaka pojedina županija ima svojstvena obilježja tradicije, načina života, kulture življenja, demografske razlike autohtonog i migracijskog pučanstva, klimatske i sezonske razlike. U četiri županije, osim Šibensko-kninske, živi značajan broj romske populacije koja se izdvaja visokim natalitetom, lošom ili nikakvom antenatalnom zaštitom, velikim brojem maloljetnih majki, niskim socijalno-ekonomskim standardom te lošom zdravstvenom prosvijećenošću, a koji utječu na masu novorođenčeta i povišen udio novorođenčadi male porodne mase. Zdravstvena knjižica djeteta iz 2000. godine u socijalnoj anamnezi daje mogućnost uvida u status boravka (starosjedioci, doseljenici i ostalo), ali ne i etničku, nacionalnu ili ostalu pripadnost. Uvidima u rađaoničke protokole od devedesetih godina prošlog stoljeća većina Roma u Republici Hrvatskoj ne izjašnjava se kao manjina, što se podudara s rezultatima Državnog zavoda za statistiku, Stanovništvo prema narodnosti, po gradovima/općinama, popis 2001.

Trudnoće s komplikacijama i intervencijama rezultiraju rađanjem većeg broja novorođenčadi male porodne mase za dob gestacije, što potvrđuju i drugi autori.[4,40] Prema našim rezultatima, nedostaščad rođena iz trudnoća s komplikacijama ili intervencijama ima nižu porodnu masu od ostale nedostaščadi rođene iz urednih trudnoća.

Novorođenčad mala za gestacijsku dob ima veću učestalost prijevremenog rođenja, veći morbiditet i mortalitet.[9,37,38] Postotak prijevremeno rođene novorođenčadi male porodne mase na prostorima Hrvatske iznosi od 10,7%[38] do 22,63%.[41,42]

Poznato je da trudnice iz mlađih dobnih skupina rađaju djecu niže porodne mase,[43] s čime se neki autori ne slažu smatrajući da godine majke malo utječu na rađanje djece niže porodne mase.[38] Dosadašnja istraživanja u Hrvatskoj pokazala su da je 2,7% ispitanica, koje su imale intrauterini zastoj rasta ploda, mlađe od 18 godina.[10] U našoj analizi 6,2% novorođenčadi male porodne mase rodile su maloljetne majke, a više od 22% sve novorođenčadi koju su rodile maloljetne majke bilo je male porodne mase za gestacijsku dob.

Prethodna istraživanja u Hrvatskoj pokazala su da se novorođenčad male porodne mase rađa carskim rezom uz učestalost od 17,7%[10] do 19,6%.[38] Naši rezultati dali su postotak od 19,6%. Porodi zatkom tri puta su češći kod djece male porodne mase u odnosu na ostalu novorođenčad, o čemu govore i drugi autori.[44]

Srednja vrijednost porodne mase na 10. centili promjenjiva je u odnosu na spol i tjedan gestacije pa s 40 tjedana gestacije za muško novorođenče iznosi 3000 grama, a za žensko 2900 grama, dok se sa 37 tjedana gestacije nalazi značajno ispod te vrijednosti i iznosi za muško novorođenče 2500 grama, a za žensko 2300 grama.

Uspoređujući vrijednosti 10. centile za porodnu masu novorođenčadi iz pet hrvatskih županija s podacima iz nekoliko država Europe i Sjeverne Amerike, nalazimo da su vrijednosti porodne mase nedostaščadi u Njemačkoj,[45,36] Švedskoj,[23] Kanadi[25,26] i SAD-u[27–29] više, a u Francuskoj i Italiji[22,46] te u SAD-u do 1976. godine[2] niže nego u ovoj studiji. Prema zbirnim rezultatima terminske novorođenčadi iz 12 europskih država[47] novorođenčad iz pet hrvatskih županija, iako nešto nižih vrijednosti porodne mase na 10. centili, nisu značajno lakša.

U ovoj studiji terminska nedostaščad imala su manji opseg glave u odnosu na terminsku novorođenčad s urednim intrauterinim razvojem, a značajno im je manja i porodna duljina, što se može naći i kod drugih autora.[22,23,30,48]

Mala porodna masa za gestacijsku dob, kao posljedica intrauterinog zastoja rasta, primjer je djelovanja noksi tijekom prenatalnog života koje imaju dalekosežne utjecaje na zdravlje u odrasloj dobi.[15,18,49,50] Povećani broj kardiovaskularnih bolesti dokazan je u odraslih osoba nižeg tjelesnog rasta koje su rođene s niskom porodnom duljinom i manjom porodnom masom.[48] U svakodnevnoj pedijatrijskoj praksi susrećemo se s vrlo rijetkim bolestima za kojima se traga metodama ranog probira sve novorođenčadi kako bi se ranim otkrivanjem i preventivnim programima uspješno liječile. Nije zanemarivo saznanje da prenatalno programirane bolesti možemo prepoznati i prevenirati dvadesetak godina unaprijed. Novorođenčad male porodne mase kojih se svake godine rađa oko deset posto, a kandidati su za kasne programirane bolesti, potrebno je kontinuirano pratiti uz uključivanje šire društvene zajednice u poboljšanje preventivnih programa zdravstvene zaštite majki i djece.

Zaključak

Budući da je nedostatna porodna masa ozbiljan problem ne samo u prenatalnom već i u daljnjem neonatalnom, adolescentnom i adultnom razdoblju života pojedinca, zahtijeva istančanu ocjenu već na početku života. Zbog prisutnih razlika porodne mase novorođenčadi unutar jedne države, među narodima različitih država te razlika koje nastaju u različitim razdobljima, potrebna je izrada referentnih krivulja rasta uz korekcije graničnih vrijednosti prema kojima bi se ispravno moglo tumačiti odstupanje rasta pojedinca i populacije. Edukativnim, zdravstveno-medicinskim i socijalno-ekonomskim preventivnim mjerama cjelokupne društvene zajednice valja utjecati na smanjenje negativnih čimbenika za normalan intrauterini razvoj djeteta.

LITERATURA

1. *Gruenwald P.* Growth of the human fetus: Normal growth and its variation. Am J Obstet Gynecol 1966;94:1112–19.
2. *Brenner WE, Edelman DA, Hendricks CH.* A standard of fetal growth for the United States of America. Am J Obstet Gynecol 1976;126:555–64.
3. *Lubchenko LO, Hansman C, Dressler M, Body E.* Intrauterine growth as estimated from liveborn birth weight dana at 24 to 42 weeks of gestation. Pediatrics 1963;32:793–800.
4. *Goldenberg RC, Cutter GR, Hoffman HJ, Foster JM, Nelson KG, Hanth JC.* Intrauterine growth retardation standard for diagnosis. Am J Obstet Gynecol 1989;161:271–7.
5. *Soothill PW, Bilardo CM, Nicolaides KH, Campbell S.* Relation of fetal hypoxia in growth retardation to mean blood velocity in the fetal aorta. Lancet 1986;2:1118–9.
6. *Marsal K, Laurin J, Lindblad A, Lingman G.* Blood flow in the fetal descending aorta. Semin Perinatol 1987;11:322–34.
7. *Soothill PW, Nicolaides KH, Campbell S.* Prenatal asphyxia, hyperlacticaemia, hyperglucosaemia, and erythroblastosis in growth retarded fetuses. Br Med J 1987;294:1051–3.
8. *Connet RJ, Honig RC, Gayeski TEJ, Brooks GA.* Defining hypoxia:a systems view of CO2, glycolysis, energetics and intracellular pO2. Am J Physiol 1990;68:833–42.
9. *Lin CC, Santolaya-Forgas J.* Current concepts of fetal growth restriction: part II. Diagnosis and management. Obstet Gynecol 1999;93:140–6.
10. *Ćuk Đ, Mamula O, Prodan M, Frković A.* Dijagnostika poremetnji rasta ploda. Gynaecol Perinatol 2000;9(suppl.2):31–38.
11. *Reynolds RM, Phillips DI.* Long-term consequences of intrauterine growth retardation. Hormone Res 1998;49:28–31.

12. *Barker DJP, Osmond C, Golding J i sur.* Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. Br Med J 1989;298:576–7.
13. *Van Assche AF, Holemans K, Aerts L.* Fetal growth and consequences for later life. J Perinat Med 1998;26:337–46.
14. *Falkner B, Hulman S, Kushner H.* Birth weight versus childhood growth as determinants of adult blood pressure. Hypertension 1998;31:145–50.
15. *Dempsey JC, Williams MA, Luthy DA i sur.* Weight at birth and subsequent risk of preeclampsia as an adult. Am J Obstet Gynaecol 2003; 189:494–500.
16. *Smith GCS, Pell JP, Walsh D.* Pregnancy complications and maternal risk of ischaemic heart disease: a retrospective cohort study of 129.190 births. Lancet 2001;357:2002–6.
17. *Seely EW, Solomon GC.* Insulin resistance and its potential role in pregnancy-induced hypertension. J Clin Endocrinol Metab 2003;88: 2393–8.
18. *Lawlor DA, Davey Smith G, Ebrahim S.* Birth weight of offspring and insulin resistance an late adult cross sectional survey. Br Med J 2002; 325:359–63.
19. *Grgurić J, Zakanj Z.* Zdravstvena knjižica u praćenju rasta i razvoja djeteta. U: Grgurić J, Mejaški-Bošnjak V, ur. Rani razvoj djeteta – Pretpostavka zdravlja odraslih. Poslijediplomski tečaj stalnog medicinskog usavršavanja I. kategorije. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu-Medicinski fakultet i Klinika za dječje bolesti; 2004, str. 75–82.
20. *Grgurić J, Zakanj Z.* Longitudinalno praćenje rasta i razvoja djece u Hrvatskoj primjenom Zdravstvene knjižice djeteta. Paediatr Croat 2000; 44:164–73.
21. *World Health Organization Working Group on Infant Growth.* An evaluation of infant growth: the use and interpretation of anthropometry in infants. Bull World Health Organ 1995;73:165–74.
22. *Mamelle N, Munoz F, Grandjean H.* Croissance foetale à partir de l' étude AUDIPOG. I. Etablissement de curbes de référence. J Gynecol Obstet Biol Reprod 1996;25:61–70.
23. *Niklasson A, Ericson A, Fryer JG, Karlberg J, Lawrence C, Karlberg P.* An Update of the Swedish Reference Standards for Weight, Length and Head Circumference at Birth for given Gestational Age (1977–1981). Acta Paediatr Scand 1991;80:756–62.
24. *Nishida H, Sakamoto S, Sakanoue M.* New fetal Growth Curves for Japanese. Acta Paediatr Scand 1985;319:62–7.
25. *Kramer MS, Platt RW, Wen SW i sur.* A new and improved population-based Canadian reference for birth weight for gestational age. Pediatrics 2001;108:1–7.
26. *Arbuckle T, Wilkins R, Sherman G.* Birth weight percentiles by gestational age in Canada. Obstet Gynecol 1993;81:39–48.
27. *Williams R, Creasy R, Cunningham G, Hawes W, Norris F, Tashiro M.* Fetal growth and perinatal viability in California. Obstet Gynecol 1982; 59:624–32.
28. *Zhang J, Bowes WA.* Birth-weight-for-gestational-age patterns by race, sex, and parity in the United States population. Obstet Gynecol 1995; 86:200–8.
29. *Alexander G, Himes J, Kaufman R, Mor J, Kogan M.* A United States national reference for fetal growth. Obstet Gynecol 1996;87:163–8.
30. *Dražančić A, Pevec-Stupar R, Kern J.* Rast fetusa u Zagrebu. Jugosl ginekol perinatol 1988; 28:13–20.
31. *Roje D, Tadin I, Marušić J i sur.* Birth weights and birth lengths of newborns from the town of Split. Gynaecol Perinatol 2005;14:69–74.
32. *Prpić I, Petrović O, Krajina R i sur.* porodna težina, duljina i opseg glave novorođenčadi rođene u KBC Rijeka. Gynecol Perinatol 2006; 15(suppl.1):103–29.
33. *Styne DM.* Fetal growth. Clin Perinatol 1998;25:917–38.
34. *Kramer MS, Olivier M, McLean FH, Willis DM, Usher RH.* Impact of intrauterine growth retardation and body proportionality on fetal and neonatal outcome. Pediatrics 1990;86:707–13.
35. *Lockwood CJ, Weiner S.* Assessment of fetal growth. Clin Perinatol 1986;13:3–35.
36. *Roemer VM, Buhler K, Kieback DG.* Gestational age and birth weight. Intrauterine growth curves. Z Geburtshilfe Perinatol 1990;194:241–53.
37. *Čuržik D, Hrgović Z, Bukumira D, Rubin M, Kalajžić T.* Mogućnosti liječenja intrauterinog zastoja rasta. Gynaecol Perinat 2000;9(suppl.2): 38–41.
38. *Tadin I, Roje D, Vulić M i sur.* Dovršenje trudnoće s fetalnom hipotrofijom. Gynaecol Perinatol 2000;9(suppl.2):41–4.
39. *Dražančić A, Filipović Grčić B, Rodin U.* Regionalizacija perinatalne zaštite. Gynaecol Perinatol 2003;12:124–34.
40. *Peleg D, Kennedy C, Hunter M.* Intrauterine growth retardation: identification and management. Am Fam Phys 1998;58:453–60.
41. *Ćuk Đ, Mamula O, Frković A.* Utjecaj majčina pušenja na ishod trudnoće. Liječ Vjesn 2000;122:103–10.
42. *Frković A, Ćuk Đ, Mamula O.* Majčino pušenje i ishod trudnoće. Gynaecol Perinatol 2000;9(suppl.2):7–10.
43. *Hediger M, Scholl T, Schall J, Miler L, Fischer R.* Fetal growth and the etiology of preterm delivery. Obstet Gynecol 1995;85:175–82.
44. *Demol S, Bashiri A, Furman B, Maymon E, Shoham-Vardi I, Mazor M.* Breech presentation is a risk factor for intrapartum neonatal death in preterm delivery. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2000;93:47–51.
45. *Voigt M, Schnaider KTM, Jährig K.* Analyse des Geburtengutes des Jahrganges 1992 der Bundesrepublik Deutschland. Geburtsh Frauenheilk 1996;56:550–8.
46. *Parazzini F, Cortinovis I, Bortolus R, Fedele L.* Standards of birth weight in Italy. Ann Obstet Gynecol Med Perinat 1991;11.
47. *Haschke F, Hof MA, and the Euro-Growth Study Group.* Euro-Growth References for length, weight, and body circumferences. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;31(suppl.1):14–38.
48. *Romero R.* Prenatal medicine: the child is the father of the man. Prenat Neonat Med 1996;1:8–11.
49. *Byrne CD, Phillips DI.* Fetal origins of adult disease: epidemiology and mechanisms. J Clin Pathol 2000;53:822–8.
50. *Godfrey KM, Barker DJP.* Fetal nutrition and adult disease. Am J Clin Nutr 2000;71:1344–52.

* * *

Vijesti
News

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

raspisuje

NATJEČAJ

Za odličja i priznanja Hrvatskoga liječničkog zbora u 2009. godini

Na temelju Pravilnika o odličjima i priznanjima Hrvatskoga liječničkog zbora, prihvaćenog 20. rujna 2005. godine, prijedlozi podružnica i stručnih društava Hrvatskoga liječničkog zbora za odličja i priznanja Zbora dostavljaju se Glavnom odboru HLZ-a, Povjerenstvo za odličja i priznanja najkasnije do 31. listopada 2009. godine, s ispunjenim upitnikom za predlaganje odličja. Kasnije pristigli i nepotpuni prijedlozi neće se uzeti u razmatranje.

Odličja i priznanja bit će prihvaćena i objavljena na 118. redovitoj godišnjoj skupštini Hrvatskoga liječničkog zbora 26. veljače 2010. godine.

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

Klinička zapažanja
Clinical observations

SPONTANA OKLUZIJA FISTULE IZMEĐU DESNE KORONARNE ARTERIJE I DESNE KLIJETKE U DOJENČETA

SPONTANEOUS CLOSURE OF FISTULA BETWEEN RIGHT CORONARY ARTERY AND RIGHT VENTRICLE IN AN INFANT

IVAN MALČIĆ, DRAŽEN BELINA, ROLAND GITTER, MLADEN VILJEVAC, HRVOJE KNIEWALD, NIKOLA KRMEK*

Deskriptori: Arterijskovenska fistula – kongenitalna, radiografija, patofiziologija; Anomalije koronarnih žila – radiografija, patofiziologija; Angiokardiografija; Spontana remisija

Sažetak. Prikazujemo spontanu okluziju fistule između desne koronarne arterije i desne klijetke kod ženskog dojenčeta, što se rijetko opisuje u literaturi. Kod bolesnice je u dobi od tjedan dana nađen kontinuirani šum 3/6 u 3. međurebrenom prostoru desno. Ultrazvukom srca je s visokim stupnjem vjerojatnosti postavljena sumnja na koronarnu arteriovensku fistulu, koja je i dokazana u dobi od mjesec dana aortografijom. Radioangioscintigrafski i oksimetrijski veličina lijevo-desnog pretoka (»shunting«) iznosila je 47%. Zbog veličine pretoka planirana je kirurška korekcija, ali je šum u međuvremenu nestao. U dobi od 6 mjeseci učinjena je kontrolna koronarografija koja pokazuje da je fistula nestala (spontano zatvaranje), ali perzistiraju druge neočekivane morfološke promjene. Sam mehanizam spontanog zatvaranja još nije poznat. Ni terapija koronarne arteriovenske fistule još nije jednoznačno određena. Koronarografija u dobi od godinu dana pokazuje regresiju i većine drugih patoloških pojava. Na osnovi literature i vlastitog iskustva smatramo da je invazivna terapija preporučljiva djeci s izraženim kliničkim simptomima. Bolesnicima bez simptoma konzervativni pristup je opravdaniji, budući da postoji mogućnost spontanog zatvaranja, čak, kao što smo pokazali, i većih fistula.

Descriptors: Arteriovenous fistula – congenital, radiography, physiopathology; Coronary vessel anomalies – radiography, physiopathology; Angiocardiography; Eemission, spontaneous

Summary. Here is presented a rare case of spontaneous closure of a fistula between the right coronary artery and the right ventricle in a female infant. At the age of 7 days continuous murmur intensity 3/6 was registered in the 3rd intercostal space along the right sternal border. Echocardiography indicated, with high probability, a coronary artery fistula. Definitive diagnosis was made at the age of 1 month with aortography. Radioscintiography and oximetric analysis revealed 47% of left-to-right shunting at level of fistula. Because of the size of the shunting a surgical correction had been planned, but in the mean-time the murmur had gone. At the age of 6 months control aortography showed spontaneous closure of the fistula, but with significant morphological changes in the right coronary artery (stenosis and aneurysms). The exact mechanism of spontaneous closure is unknown, as is the timing of therapeutic intervention. Control coronary angiography after 1 year showed the regression of pathological changes in the right coronary artery. Based on the literature and our own experiences we consider invasive therapy indicated in children with significant clinical symptoms. In cases were clinical symptoms are absent expectative state should be taken, because there is a chance of spontaneous closure of fistulas, even larger ones, as it is in our case.

Liječ Vjesn 2009;131:65–68

Fistula koronarne arterije rijetka je prirođena malformacija koja se očituje lijevo-desnim pretokom između distalnog dijela koronarne arterije (učestalije desne nego lijeve) prema bilo kojoj velikoj krvnoj žili (aorta ili plućna arterija) ili srčanoj šupljini (najčešće desnoj klijetki i pretklijetki).[1] Riječ je o embriološkom ostatku spoja primordijalnih epikardijalnih krvnih žila sa sinusoidnom cirkulacijom unutar miokarda.[2–5] Prvi ju je opisao Josef Hyrtl 1841. god.[1,6] Fistula može biti izolirana (55–80%) ili u sklopu druge prirođene srčane greške (20–45%) (u prvom redu pulmonalne atrezije),[7] a može biti i stečena, uzrokovana traumom prsnog koša ili iatrogeno.[1] Osim pretoka na razini fistule koji ovisi o mjestu u koji se fistula ulijeva, opisane su komplikacije kao što je srčano zatajenje, krađa (»*steal*«) krvi iz miokarda s posljedičnom ishemijom, ateroskleroza, tromboza i embolizacija, ruptura i infektivni endokarditis.[1,2] Prikazujemo evoluciju spontane okluzije izolirane koronarne fistule između desne koronarne arterije i desne klijetke u mladog dojenčeta. Svrha prikaza jest doprinos opisu vrlo rijetko opisivane spontane okluzije koronarne arteriovenske fistule s velikim lijevo-desnim pretokom u ranoj dojenačkoj dobi.

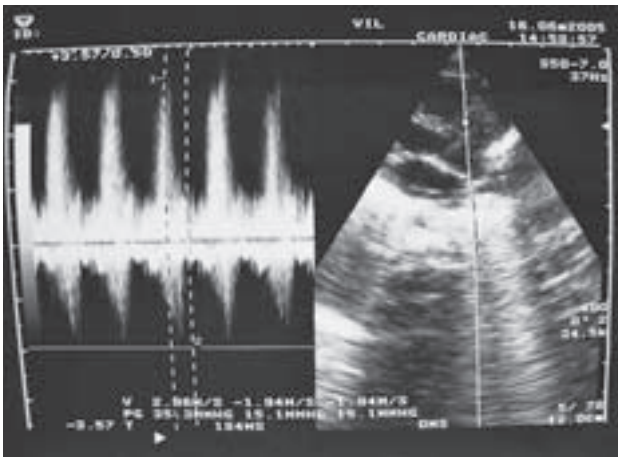
Prikaz bolesnika

Djevojčica je rođena iz prve kontrolirane trudnoće, komplicirane prijetećim pobačajem i održavane medikamentno (didrogesteron, ritodrin i atenolol). Roditelji su zdravi, a u

* **Klinika za pedijatriju, Rebro, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Ivan Malčić, dr. med; Hrvoje Kniewald, dr. med.; Nikola Krmek, dr. med.), **Klinika za kardijalnu kirurgiju, Rebro, KBC Zagreb** (Dražen Belina, dr. med.), **Klinika za pedijatriju, LKH Linz, Linz, Austrija** (Roland Gitter, dr. med.), **Opća bolnica Virovitica, Odjel za pedijatriju** (Mladen Viljevac, dr. med.)

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

Primljeno 27. kolovoza 2008., prihvaćeno 13. studenog 2008.



Slika 1. *Doplerski prikaz kontinuiranog protoka u desnoj koronarnoj arteriji (sistoličko-dijastolički šum). Vidi se patološki povećana desna klijetka.*

Figure 1. *Doppler presentation of continuous flow in the right coronary artery (systolic-diastolic murmur). Pathologically enlarged right ventricle can be seen.*



Slika 2. *Aortografija (lateralna projekcija) u dobi od mjesec dana. Vidi se širok korijen i tortuotično proširenje desne koronarne arterije te punjenje desne klijetke. Jasno se prikazuje i plućna arterija kao znak velikog lijevo-desnog pretoka.*

Figure 2. *Aortography (lateral projection) at the age of one month. Wide root and tortuotic expansion of the right coronary artery and filling of the right ventricle can be seen. Pulmonary artery, a sign of great left-right shunt, can also be clearly seen.*



Slika 3. *Desna koronarografija u dobi od 6 mjeseci; nalazi se značajno proširen ostijum desne koronarne arterije uz dilataciju proksimalne desne koronarne arterije s 90%-tnom proksimalnom stenozom iza koje se prikazuje velika vrećasta aneurizma. Iza aneurizme nalazi se 80%-tna stenoza s prikazom jake akutne marginalne grane ili kolaterale koja je na distalnom dijelu stenotična, a iz nje odlaze jake kolaterale prema lijevoj koronarnoj arteriji. Fistula prema desnoj klijetki u cijelosti je nestala.*

Figure 3. *Right coronary angiography at the age of one month; there is a significantly widened ostium of the right coronary artery along with a dilatation of the right proximal coronary artery with a 90% proximal stenosis behind which a large baggy aneurysm can be seen. Behind the aneurysm is an 80% stenosis with a strong acute marginal branch or a collateral which is stenotic on the distal part, and from it stretch strong collaterals towards the left coronary artery. Fistula towards the right ventricle has completely disappeared.*



Slika 4. *Desna koronarografija u dobi od 1 god. Osim blagog proksimalnog suženja sve su prethodne promjene nestale.*

Figure 4. *Right coronary angiography at the age of one year. All previous changes are gone except for mild proximal stenosis.*

obitelji nije bilo kardioloških, a ni drugih težih bolesti. Porod je uslijedio u terminu, vaginalno, glavicom, bez komplikacija uz rodnu masu 4350 g i rodnu duljinu 50 cm, uz indeks Virginije Apgar 10/10. Četvrtog dana života premještena je iz rodilišta na neonatologiju gdje je liječena zbog novorođenačke hiperbilirubinemije (fototerapija), proljeva, dehidracije, prolaznoga novorođenačkog hipoparatireoidizma i asimptomatske bakteriurije. Usprkos općemu dobrom stanju dijete je granično tahipnoično (62/min) i tahikardno (190/min). Sedmog dana života nađen je kontinuirani (sistoličko-dijastolički) šum intenziteta 3/6 u 3. međurebrenom prostoru desno. Elektrokardiografski je prisutan sinusni ritam 195/min, desna električna os, blaga denivelacija (2 mm) ST-spojnice u desnim prekordijalnim odvodima i izrazita hipertrofija desne klijetke. Rendgenska snimka srca i pluća prikazuje nešto širu sjenu gornjeg medijastinuma (odgovara sjeni timusa) i u cijelosti povećanu srčanožilnu sjenu (pretežno na račun desne klijetke) te pojačan plućni vaskularni crtež koji sugerira mogući lijevo-desni pretok. Ehokardiografski su s visokim stupnjem vjerojatnosti isključeni Botallijev duktus i aortopulmonalni prozor te insuficijencija aortne valvule. Međutim, nađeno je vrlo široko ušće desne koronarne arterije uz kolordoplerski vidljivu turbulenciju, pa se posumnjalo na proširen lumen i tortuozitet desne koronarne arterije. Nalazi se također neočekivana turbulenciju u desnoj klijetki, najjače prema prednjoj stijenci. Na osnovi tog nalaza posumnjalo se na fistulu između desne koronarne

arterije i desne klijetke (slika 1.). U dobi od mjesec dana učinjena je aortografija, gdje je nađeno ekstremno proširenje desne koronarne arterije tortuotičnog tijeka s mjestimičnim stenozama te fistula s desnom klijetkom. Pri samoj aortografiji, patološki promijenjena desna koronarna arterija puni se u dijastoli, a gotovo istodobno kontrastom se puni i desna klijetka. Nakon punjenja desne klijetke jasno se puni i plućna arterija (slika 2.). Radioangioscintigrafski i oksimetrijski veličina lijevo-desnog pretoka iznosi 47%. Zbog kliničkih simptoma (tahipneja, tahikardija) i veličine pretoka započeta je terapija digitalisom (Lanitop) i diureticima (Lasix i Aldactone) te je inicijalno indicirana kirurška korekcija. No, u međuvremenu dolazi do nestanka šuma, a u skladu s time i znakova lijevo-desnog pretoka. U dobi od 6 mjeseci učinjena je kontrolna selektivna koronarografija koja pokazuje značajnu promjenu patološkog supstrata u odnosu na prvu kateterizaciju; nalazi se značajno proširen ostijum desne koronarne arterije uz dilataciju proksimalne desne koronarne arterije s 90%-tnom stenozom iza koje se prikazuje velika aneurizma koja više ne puni desnu klijetku. Iza aneurizme je 80%-tna stenoza s prikazom jake akutne marginalne grane ili kolaterale koja je na distalnom dijelu stenotična, a iz nje odlaze jake kolaterale prema lijevoj koronarnoj arteriji (slika 3.). Ukida se digitalizacija, a u terapiju se uvodi antiagregacijska doza acetilsalicilne kiseline (Andol). U dobi od godinu dana učinjena je kontrolna koronarografija. Sada se više ne nalazi vrećasto aneurizmatsko proširenje, nestalo je i tortuoziteta desne koronarne arterije, nema više dvostrukog suženja visokog stupnja, ali još perzistira 50%-tna stenoza desne koronarne arterije sasvim proksimalno (slika 4.). Razvoj bolesti dalje se prati neinvazivnim metodama. Dijete se uredno razvija do dobi od 3,5 godine i nema kardijalnih tegoba, uz uredan elektrokardiografski i ehokardiografski nalaz.

Rasprava

Opisali smo neuobičajenu evoluciju desnostrane arteriovenske fistule između desne koronarne arterije i desne klijetke. Malformacija je prirođena, a očitovala se slikom lijevo-desnog pretoka od 47%. Evolucija ove malformacije prema spontanoj okluziji nije nimalo tipična te se rijetko opisuje. Na osnovi dostupne literature, naša pacijentica je među najmlađima i s najvećim lijevo-desnim pretokom.[8–21]

Približna incidencija koronarne arteriovenske fistule u općoj populaciji procjenjuje se na 0,002%,[1] ali se smatra da velik broj bolesnika nema simptoma i klinički se ne raspoznaje.[22] Učestalost spontane okluzije fistule još je teže odrediti, a procjene se kreću od 1%[18] što je najvjerojatnije podcijenjena veličina, do 17,5%,[21] što je vjerojatno točnije. Zbog premalog broja radova o ovom entitetu, podatci ostaju otvoreni. Većoj učestalosti spontanog zatvaranja fistule govore u prilog barem dva razloga. Budući da su fistule najčešće asimptomatske, često se i ne dijagnosticiraju, a najvjerojatnije se češće spontano zatvaraju nego što smo to u stanju dokazati. Drugi razlog podcijenjene učestalosti jest u tome što se invazivno zatvaranje fistule najčešće obavlja ubrzo nakon dijagnoze zbog straha od mogućih komplikacija, a time se prekine spontani, prirodni tijek bolesti. To su ujedno i razlozi zašto još ne znamo točan prirodni razvoj ove bolesti. Zbog sve češće uporabe ultrazvuka možemo očekivati češće dijagnosticiranje, kao i bolje razumijevanje ove malformacije u budućnosti. Kod naše bolesnice fistula je imala vrlo velik lijevo-desni pretok (47%), a ipak se spontano zatvorila. To je vrlo važno kod razmišljanja o mogućoj terapiji. Nalaz nas, naime, upućuje na to da se s aktivnom terapijom ne treba žuriti.

Liječenje ove malformacije može biti konzervativno i invazivno. Konzervativni pristup podrazumijeva praćenje pacijenta i sprječavanje komplikacija. Invazivnim metodama fistule je moguće zatvoriti na dva načina, perkutano, interventnom kateterizacijom[2,23–26] ili kirurški, direktnom ligacijom.[2,27–29] Obje invazivne metode se često opisuju u literaturi i imaju dosta dobar uspjeh uz nizak mortalitet. Zato se često i preporučuju. Ipak rizik invazivnih metoda nije zanemariv, a, s druge strane, kod konzervativnog liječenja uvijek postoji mogućnost naglog pogoršanja simptoma i komplikacija. Odluku o vrsti liječenja lakše je donijeti kod odraslih pacijenata, budući da se kod njih očekuje teži tijek bolesti, a spontano zatvaranje se rijetko opisuje. Stoga se kod odraslih preporučuje invazivna terapija.[21,14] I kod djece s kliničkim simptomima preporučuje se invazivno liječenje,[21] dok su kod asimptomatskih bolesnika mišljenja podijeljena. Ako je postotak spontanog zatvaranja fistula koji su iznijeli Schleich i suradnici[21] približno jednak stvarnoj učestalosti, to bi značilo da će se svaka 6. fistula spontano zatvoriti. Budući da još ne znamo koliko oboljelih živi bez ikakvih simptoma i utjecaja na životni vijek, moramo biti jako oprezni s ranim indiciranjem invazivnih metoda u liječenju. Čini se da je takve pacijente najbolje redovito pratiti u očekivanju spontane okluzije.

Sam mehanizam spontanog zatvaranja još nije poznat, a ističe se nekoliko teorija. Prema Jaffeu i suradnicima[9] turbulencija uzrokuje vaskularne proliferativne promjene, ili pak dolazi do ateroskleroze, tromboze i embolije. Hackett i suradnici[14] iznijeli su teoriju da dolazi do spontane lokalne hipertrofije miokarda slično zatvaranju mišićnog VSD-a.

Na osnovi opisa ovog slučaja te na osnovi iskustava iz literature, čini se da je potrebno jedno vrijeme pratiti prirodni tijek koronarne arteriovenske fistule kako bi se odredila vjerojatnost njezine spontane okluzije. Pri pojavi kliničkih simptoma ili početnih komplikacija valjalo bi se odlučiti za invazivnu terapiju prema načelima hibridne intervencijske kardiologije. Ovim radom pokazali smo da se i velike fistule mogu spontano zatvoriti u ranoj dojenačkoj dobi te da se s invazivnom terapijom koronarne arteriovenske fistule ne treba žuriti dok nema prijetećih kliničkih simptoma.

LITERATURA

1. *Luo L, Kebede S, Wu S, Stouffer GA.* Coronary Artery Fistulae. Am J Med Sci 2006;332(2):79–84.
2. *Gowda RM, Vasavada BC, Khan IA.* Coronary artery fistulas: clinical and therapeutic considerations. Int J Cardiol 2006;107(1):7–10.
3. *Levin DC, Fellows KE, Abrams HL.* Hemodynamically significant primary anomalies of the coronary arteries: angiographic aspects. Circulation 1978;58:25–34.
4. *Gupta NC, Beauvais J.* Physiologic assessment of coronary artery fistula. Clin Nucl Med 1991;16:40–2
5. *Lau G.* Sudden death arising from a congenital coronary artery fistula. Forensic Sci Int 1995;73:125–30
6. *Gasser S, Bareza N, Gasser R, Klein W.* Iatrogenic coronary fistula in post transplant patients: Pathogenesis, Clinical Features and Therapy. J Clin Bas Cardiol 2003;6:19–21.
7. *Sauer U, Gittenberger-de Groot AC, Heimisch W, Bindl L.* Right ventricle to coronary artery connection (fistulae) in pulmonary atresia with intact ventricular septum: Clinical and histopathological correlations. Progr Pediatr Cardiol 2006;187–204.
8. *Morgan JR, Forker AD, O'Sullivan MJ Jr, Fosburg RG.* Coronary arterial fistulas: seven cases with unusual features. Am J Cardiol 1972; 30(4):432–6.
9. *Jaffe RB, Glancy DL, Epstein SE, Brown BG, Morrow AG.* Coronary arterial-right heart fistulae. Long-term observations in seven patients. Circulation 1973;47(1):133–43.
10. *Shubrooks SJ Jr, Naggar CZ.* Spontaneous near closure of coronary artery fistula. Circulation 1978;57(1):197–9.
11. *Mahoney LT, Schieken RM, Lauer RM.* Spontaneous closure of a coronary artery fistula in childhood. Pediatr Cardiol 1982;2(4):311–2.

12. *Griffiths SP, Ellis K, Hordof AJ, Martin E, Levine OR, Gersony WM.* Spontaneous complete closure of a congenital coronary artery fistula. J Am Coll Cardiol 1983;2(6):1169–73.
13. *Mühler E, Keutel J, von Bernuth G.* Spontaneous occlusion of a congenital coronary artery fistula. Z Kardiol 1984;73(8):538–40.
14. *Hackett D, Hallidie-Smith KA.* Spontaneous closure of coronary artery fistula. Br Heart J 1984;52(4):477–9.
15. *Muthusamy R, Gupta G, Ahmed RA, de Giovanni J, Singh SP.* Fistula between a branch of left anterior descending coronary artery and pulmonary artery with spontaneous closure. Eur Heart J 1990;11(10):954–6.
16. *Nakatani S, Nanto S, Masuyama T, Tamai J, Kodama K.* Spontaneous near disappearance of bilateral coronary artery-pulmonary artery fistulas. Chest 1991;99(5):1288–9.
17. *Tomita H, Sawada Y, Nagata N, Chiba S.* Spontaneous near closure of coronary artery fistula: Doppler echocardiographic findings. Acta Paediatr Jpn 1991;33(3):389–93.
18. *Farooki ZQ, Nowlen T, Hakimi M, Pinsky WW.* Congenital coronary artery fistulae: a review of 18 cases with special emphasis on spontaneous closure. Pediatr Cardiol 1993;14:208–13.
19. *Jazra C.* Spontaneous closure of a coronary fistula between the left anterior descending artery and the pulmonary artery. Ann Cardiol Angeiol (Paris) 1995;44(1):16–20.
20. *Wong KT, Menahem S.* Coronary arterial fistulas in childhood. Cardiol Young 2000;10(1):15–20.
21. *Schleich JM, Rey C, Gewillig M, Bozio A.* Spontaneous closure of congenital coronary artery fistulas. Heart 2001;85:1–4.
22. *Latson LA.* Coronary artery fistulas: how to manage them. Catheter Cardiovasc Interv 2007;70(1):110–6.
23. *Hartnell GG, Jordan SC.* Balloon embolization of a coronary arterial fistula. Int J Cardiol 1990;29:381–3.
24. *Qureshi SA, Tynan M.* Catheter closure of coronary artery fistulas. J Interv Cardiol 2001;14:299–307.
25. *Alekyan BG, Podzolkov VP, Cardenas CE.* Transcatheter coil embolization of coronary artery fistula. Asian Cardiovasc Thorac Ann 2002;10: 47–52.
26. *Armsby LR, Keane JF, Sherwood MC, Forbess JM, Perry SB, Lock JE.* Management of coronary artery fistulae. Patient selection and results of transcatheter closure. J Am Coll Cardiol 2002;39:1026–32.
27. *Balanescu S, Sangiorgi G, Castelvecchio S, Medda M, Inglese L.* Coronary artery fistulas: clinical consequences and methods of closure: a literature review. Ital Heart J 2001;2:669–76.
28. *Kamiya H, Yasuda T, Nagamine H i sur.* Surgical treatment of congenital coronary artery fistulas: 27 years' experience and a review of the literature. J Card Surg 2002;17:173–7.
29. *Wang S, Wu Q, Hu S, Xu J, Sun L, Song Y, Lu F.* Surgical treatment of 52 patients with congenital coronary artery fistulas. Chin Med J 2001;114: 752–5.

* * *

Vijesti
News

AKADEMIJA MEDICINSKIH ZNANOSTI HRVATSKE

raspisuje

»NATJEČAJ /2010«

za prijem novih članova u slijedeće Kolegije:

- Kolegij internističkih znanosti – 5 članova
- Kolegij kirurških znanosti – 3 člana

Prijava treba sadržavati:

- molbu kandidata
- kratak životopis
- fotokopiju diplome doktorata znanosti
- deset najboljih znanstvenih radova »In Extenso« po izboru kandidata
- popis svih objavljenih stručnih i znanstvenih radova (*priložiti potvrdu Središnje knjižnice Medicinskog fakulteta u Zagrebu o »impact« faktoru i citiranosti)*
- Ispunjeni upitnik – www.amzh.hr (*Novosti*)

Kandidate mogu predlagati:

- kolegiji i Senat Akademije
- znanstvene ustanove iz područja medicine i srodnih grana biomedicine
- stručna društva učlanjena u Hrvatski liječnički zbor ili druga liječnička stručna i znanstvena društva

NAPOMENA: Svu potrebnu dokumentaciju treba dostaviti u **tri** primjerka, jer u protivnom molbe neće biti razmatrane.

Natječaj je otvoren **od 1. travnja do 30. lipnja 2009.**

Prijave slati na adresu:

»AKADEMIJA MEDICINSKIH ZNANOSTI HRVATSKE«
»za Natječaj /2010.«
Praška 2/III, 10000 Zagreb

NOVE OPTIČKE ENDOSKOPSKE TEHNIKE U RANOJ DETEKCIJI TUMORA PROBAVNOG TRAKTA

NOVEL ENDOSCOPIC OPTICAL TECHNIQUES FOR THE DETECTION OF EARLY GASTROINTESTINAL NEOPLASIA

TOMISLAV BRKIĆ, MIRJANA KALAUZ, RAJKO OSTOJIĆ*

Deskriptori: Gastrointestinalni tumori – dijagnostika, patologija; Gastrointestinalna endoskopija – metode, trendovi; Dijagnostički slikovni prikaz – metode; Poboljšanje prikaza – metode; Video snimanje – metode; Konfokalna mikroskopija

Sažetak. Uspjeh liječenja tumora probavnog trakta ovisi o stupnju uznapredovalosti bolesti u trenutku postavljanja dijagnoze. Rano otkrivanje tumora preduvjet je bolje prognoze i duljeg preživljenja bolesnika. Za dijagnostiku tumora probavne cijevi danas se rabe moderni videoendoskopi s bijelim svjetlom, a zadnjih nekoliko godina razvijene su endoskopske tehnike koje su bitno unaprijedile rano otkrivanje displastičnih promjena. Najveći napredak postignut je razvojem endoskopskih aparata visoke razlučivosti i povećanja (*high-resolution/high-definition/magnification endoscopy*) u rutinsku kliničku praksu. Otkrivanje ranih displastičnih promjena epitela moguće je primjenom tehnika poboljšanog prikaza površine sluznice (NBI, kromoendoskopija i virtualna kromoendoskopija) na endoskopima visoke razlučivosti pa se te metode nazivaju i tehnikama »crvene zastavice« (»*red-flag« techniques*). Nakon tako otkrivene displastične promjene, konfokalna endomikroskopija i endocitoskopija omogućuju »optičku biopsiju« i *in-vivo* postavljanje histopatološke dijagnoze. U budućnosti, funkcionalne metode prikaza poput autofluorescentne endoskopije potencijalan su dodatak endoskopskim tehnikama koje se koriste bijelim svjetlom. Uvođenje novih optičkih tehnika znači velik napredak u endoskopiji probavnog trakta, no njihova stvarna vrijednost i doprinos u kliničkoj praksi tek trebaju biti ispitani u randomiziranim kliničkim studijama.

Descriptors: Gastrointestinal neoplasms – diagnosis, pathology; Endoscopy, gastrointestinal – methods, trends; Diagnostic imaging – methods; Image enhancement – methods; Video recording – methods; Microscopy, confocal

Summary. The prognosis of gastrointestinal neoplasia is dependent on the stage of the disease at the time of detection. Early detection of neoplasia is a prerequsite for patients, better prognosis and longer survival. For today's endoscopist, imaging of the gastrointestinal tract is best done using CCD-equipped white-light videoendoscopy. In recent years, several new techniques have been introduced to improve the detection of early lesions. The most important improvement has been the introduction of high-resolution/high-definition/magnification endoscopy into daily clinical practice. Important adjuncts to white-light videoendocopy are NBI, chromoendoscopy and virtual chromoendoscopy serving as »red-flag« techniques and potentially broad field functional imaging techniques such as autofluorescence endoscopy. Furthermore, *in-vivo* histopathology during endoscopy has become possible with endocytoscopy and confocal endomicroscopy. The value of these new techniques will have to be proven in randomised cross-over trials.

Liječ Vjesn 2009;131:69–73

U proteklih 40 godina razvoj endoskopskih uređaja tekao je od krutih endoskopa, preko fiberoptičkih aparata te konačno do modernih elektroničkih videoendoskopa opremljenih sklopom za prijenos naboja koji predstavlja fotoosjetljivi sloj videokamere (*charge-coupled device*, CCD). Svaka od ovih razvojnih faza praćena je i poboljšanjem kvalitete slikovnog prikaza.

U ranom periodu uloga gastrointestinalne endoskopije bila je potvrditi ili isključiti dijagnozu tumora u bolesnika s razvijenim kliničkim simptomima ili promjenama koje su vidljive radiološkim kontrastnim metodama. Danas je rano otkrivanje neoplazije, idealno još u fazi displazije, postalo izazov endoskopičarima. Najbolji je primjer japanskih endoskopičara koji su još u doba fiberoptičke endoskopije prepoznali javnozdravstveno značenje malignoma gornjeg dijela probavnog trakta koji su se u njihovoj populaciji javljali s najvišom stopom incidencije. Na njihov poticaj dolazi do bliske suradnje s industrijom i primjene najnovijih tehnoloških dostignuća u razvoju endoskopskih tehnika. Razvijeni su vrlo napredni endoskopi kojima je postalo moguće rano otkrivanje, dijagnoza i *staging* karcinoma želuca. Nacionalni program ranog otkrivanja karcinoma želuca značajno je smanjio incidenciju te bolesti u Japanu pa se danas 50% tih karcinoma otkrije u ranoj fazi.[1,2]

Prognoza bolesnika s malignomima probavne cijevi ovisi o veličini i stupnju proširenosti tumora (dubina prodora kroz stijenku, zahvaćenost limfnih čvorova) te je rano otkrivanje početnih displastičnih promjena preduvjet bolje kvalitete života i produženja preživljenja u tih bolesnika. Nacionalni program ranog otkrivanja polipa debelog crijeva u Sjedinjenim Američkim Državama značajno je smanjio ku-

* **Zavod za gastroenterologiju, Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb** (prim. mr. sc. Tomislav Brkić, dr. med.; dr. sc. Mirjana Kalauz, dr. med.; prof. dr. sc. Rajko Ostojić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. T. Brkić, Centar intervencijske gastroenterologije, Zavod za gastroenterologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, KBC Zagreb, e-mail: tomislav.brkic8@zg-t-com.hr

Primljeno 17. veljače 2009., prihvaćeno 10. ožujka 2009.

mulativnu incidenciju karcinoma kolona s 90% na 76%.[3] Rezultati ove studije pokazuju da je smanjenje incidencije kolorektalnog karcinoma moguće pažljivim endoskopskim probirom u rizičnoj populaciji. Primjenom još savršenijih endoskopskih aparata moguće je otkrivanje vrlo suptilnih promjena sluznice debelog crijeva i daljnje smanjivanje incidencije karcinoma kolona. Otkrivanje intraepitelne neoplazije bez prodora u dublje slojeve stijenke crijeva omogućuje primjenu endoskopske mukozne/submukozne resekcije što je, u tim slučajevima, i konačan terapijski zahvat.

U tekstu koji slijedi opisane su nove optičke endoskopske tehnike koje daju 1) poboljšan prikaz površine sluznice probavnog trakta, 2) mogućnost funkcionalnog prikaza sluznice i 3) prikaz slojeva stijenke probavnog trakta.

Endoskopske metode poboljšanog prikaza površine sluznice probavne cijevi

Endoskopi visoke razlučivosti/definicije/povećanja

Rezolucija elektroničkih endoskopa ovisi o ukupnom broju piksela na površini fotoosjetljivog sloja videokamere i ukupnom broju piksela za stvaranje slike. Fotoosjetljivi sloj kamere standardnih videoendoskopa ima 100.000–300.000 piksela.[4] Sada su komercijalno dostupni i endoskopi visoke razlučivosti koji imaju fotoosjetljivi sloj s većim brojem piksela (600.000–1 milijun).

Fotoosjetljivi sloj videokamere svjetlosni signal pretvara u elektronički. Taj se signal u video-procesoru preoblikuje u sliku, a dobivene slike potom se odašilju na ekran. Standardni analogni odašiljači stvaraju 480–576 linija na ekranu. Odnedavno je razvijen digitalni sistem odašiljanja s bitno višom rezolucijom: televizija visoke definicije (HDTV). Ovom tehnologijom (1080 linija na ekranu) poboljšana je kvaliteta slike, a moguće je i prikazivanje na velikim ekranima bez gubitka na kvaliteti prikaza.

Endoskopi visoke rezolucije/definicije mogu se kombinirati sa sistemom povećavanja. Naime, gastrointestinalni endoskopi (visoke rezolucije ili standardni) mogu dobro vizualizirati ciljnu promjenu s udaljenošću optike 1–9 cm. Dodatnim približavanjem leziji dolazi do gubitka kvalitete slike. Sistemi optičkog ili elektroničkog povećavanja omogućuju približavanje leziji na udaljenost manju od 1 cm od optike aparata uz istovremeno zadržavanje kvalitete slike i time detaljnijeg analiziranja sluznice.

Endoskopija svjetlom suženog spektra

Endoskopski prikaz svjetlom suženog spektra (*narrow band immaging, NBI*) koristi se tehnikom optičkog filtra koja pojačava kontrast na površini sluznice bez upotrebe boje. NBI se koristi optičkim fenomenom prema kojemu penetracija svjetla u tkivo ovisi o valnoj duljini; što je kraća valna duljina, penetracija svjetla je površnija. U vidljivom spektru plavo svjetlo prodire površnije (prikaz sluznice) u odnosu na crveno svjetlo koje penetrira najdublje (prikaz submukoze). Kod NBI-tehnike crveni, zeleni i plavi dio spektra su suženi uz relativno povećanje udjela plavog svjetla. Na taj je način poboljšan prikaz površine sluznice, ali isto tako mikrovaskulature s obzirom na to da hemoglobin dobro apsorbira plavo svjetlo.

Nekoliko je studija pokazalo korist primjene NBI kod kolonoskopije. Rezultati studije Gona i sur. pokazali su korist ove metode za prikaz vaskularnog crteža ranih karcinoma kolona.[5] Studija Machida i sur. pokazala je komparabilne rezultate ove tehnike i kromoendoskopije kod razlikovanja neoplastičnih i neneoplastičnih promjena debelog crijeva.[6] Novija studija Easta i sur. pokazala je podjednaku osjetljivost i specifičnost NBI i kromoendoskopije kod otkrivanja malih polipa debelog crijeva, ali veću jasnoću prikaza vaskularnog crteža (*vascular pattern*) i žljezdanog uzorka (*pit pattern*) NBI-tehnikom.[7] Ista grupa autora našla je bolju osjetljivost NBI-kolonoskopije kod otkrivanja adenoma u bolesnika s nehereditarnim nepolipoznim karcinomom kolona.[8]

Kompjutorizirana virtualna kromoendoskopija (CVC)

U novije vrijeme razvijena je tehnologija virtualne kromoendoskopije kod koje se endoskopske slike naknadno obrađuju u videoprocesoru kako bi se dobio poboljšani virtualni prikaz sluznice. Jednostavnim pritiskom na gumb endoskopa u različitim modovima možemo analizirati sliku ovisno o tome želimo li poboljšan prikaz površine sluznice, mikrovaskulature ili žljezdanog uzorka. Pohl i sur. smatraju da CVC ima mjesto u dijagnostici rane neoplazije.[9] Buduće studije pokazat će kliničku vrijednost ove metode.

Funkcionalni prikaz sluznice i podsluznice probavnog trakta

Kod standardne endoskopije interreakcije svjetla i tkiva (refleksija i apsorpcija) rabe se za stvaranje slikovnog prikaza. Kontaktom svjetla i tkiva dolazi do pojave i drugih fenomena kao što su autofluorescencija, elastični i Ramanov rasap. Optički signali koji pri tome nastanu ovise o molekularnom i strukturnom sastavu tkiva. S obzirom na to da neoplastične promjene dovode do promjene tkivne strukture, informacije dobivene ovim interreakcijama mogu biti korisne u dijagnostici (funkcionalni prikaz).

Autofluorescencija

Autofluorescencija se stvara kada je tkivo podraženo ultraljubičastim ili vidljivim svjetlom kratkih valnih duljina. U tkivu se nalazi različita količina fluorofora koje emitiraju svjetlo različitih valnih duljina i kromofora koje apsorbiraju svjetlo. Hemoglobin dobro apsorbira svjetlo te je glavna kromofora u tkivu. Podsluznica je tkivo bogato kolagenom i elastinom pa tako sadržava najveću količinu fluorofora u organizmu. DaCosta je u svom radu opisao pojavu autofluorescencije na kulturi različitih epitelnih stanica sluznice debelog crijeva.[10] Mitohondriji i lizosomi su glavne fluorescentne organele u svim stanicama. Normalne i hiperplastične epitelne stanice imaju podjednak broj mitohondrija i lizosoma te su slabo fluorescentne. Adenomatozne i displastične stanice pokazuju bitno veću autofluorescenciju. Na temelju fenomena autofluorescencije mogu se razlikovati hiperplastični i adenomatozni polipi. Autofluorescencija je najbolje klinički ispitan model funkcionalnih metoda prikaza u endoskopiji. Prve *ex-vivo* studije provedene su ranih 1990-ih.[11] Mayinger i sur. proveli su *in-vivo* ispitivanje autofluorescencije kod različitih promjena te je dobivena osjetljivost i specifičnost metode 98% i 89% za otkrivanje displastičnih adenoma.[12] Novije studije pokazuju korist njezine primjene u detekciji displazije kod bolesnika s upalnim bolestima crijeva.[13] Prednost autofluorescencije je mogućnost prikaza velikih površina sluznice probavnog trakta te na taj način može služiti kao metoda »crvene zastavice«.

Spektroskopija elastičnog rasapa

Spektroskopija elastičnog rasapa zasniva se na reflektivnosti bijelog svjetla čiji intenzitet ovisi o strukturi tkiva s

kojim dođe u kontakt. Kod neoplazije dolazi do povećavanja i nagomilavanja jezgara te biokemijskih promjena u tkivu. Ove promjene strukture tkiva mijenjaju reflektivnost svjetla što može koristiti kod razlikovanja normalnog i neoplastičnog tkiva.[14]

Ramanova spektroskopija

Tkiva imaju različitu vibracijsku energiju sadržanu u molekularnim vezama. Kod Ramanove točkaste spektroskopije energija molekularnih veza mjeri se neelastičnim rasapom infracrvenog svjetla (700–1300 nm).[10] Detektiranjem energetskih promjena na molekularnoj razini mogu se uočiti rane prekancerozne promjene u tkivu. Ova je metoda detaljna i precizna, no Ramanovi signali su relativno slabi pa je potrebna vrlo pažljiva analiza signala kako bi se mogle razlikovati različite vrste tkiva. Primjena ovako sofisticirane metode u gastrointestinalnoj endoskopiji budući je izazov.

Endoskopske metode slikovnog prikaza slojeva stijenke probavne cijevi

Optička koherentna tomografija

Optički ekvivalent visokofrekventne ultrasonografije, optička koherentna tomografija (*optic coherent tomography*, OCT) koristi se infracrvenim zrakama umjesto zvučnih valova i mjeri optičku reflektivnost tkiva kao funkciju dubine za razliku od ultrazvuka koji mjeri zvučnu reflektivnost.

Optička koherentna tomografija pruža neinvazivni prikaz stijenke crijeva ispod površine sluznice u stvarnom vremenu, rezolucijom 10 puta većom nego endoskopski ultrazvuk. Otkako je ušao u upotrebu, rabi se za procjenu proširenosti malignih promjena stijenke probavnog trakta i vaskularnih promjena ispod sluznice.

Prema studiji korelacije histopatološkog nalaza *ex-vivo* i nalaza OCT-a sluznični sloj odgovara prvom, hiperreflektivnom sloju na OCT-u, dok se submukoza prikazuje kao hipoehogeni sloj. Štoviše, izgled podsluznice uspoređen je s tkivnom strukturom i sadržajem masti što teoretski može pomoći razlikovanju upalnih promjena u debelom crijevu.[15] Kod upalnih bolesti crijeva optička koherentna tomografija pokazala je osjetljivost i specifičnost 90% i 83,3% u razlikovanju Crohnove bolesti od ulceroznog kolitisa na temelju procjene transmuralnosti upale stijenke debelog crijeva.[16] Međutim, do sada nije provedena prospektivna studija koja bi dala točne podatke o pouzdanosti ove metode kod ove indikacije tako da njezina primjena za *real-time in-vivo* dijagnozu još nije moguća.

Konfokalna endomikroskopija

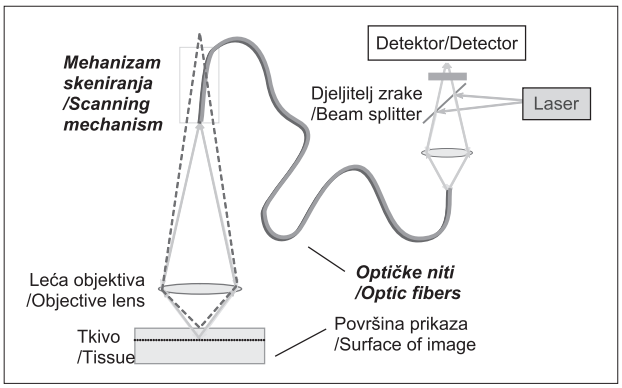
Iako konfokalni mikroskopi postoje već 40 godina, konfokalni endoskopi razvijeni su prije nekoliko godina i znače uzbudljiv napredak endoskopskih uređaja (slika 1). Konfokalnom endomikroskopijom moguć je prikaz celularnih i supcelularnih tkivnih struktura *in-vivo*.

Princip rada konfokalne endomikroskopije prikazan je na slici 2. Točkasti laserski izvor svjetla usmjerava se mikroskopskom lećom na točkasto područje tkiva. Svjetlo koje se reflektira ili potaknuta autofluorescencija promatranog uzorka tkiva vraća se istim putem, a djelitelj zraka reflektirano svjetlo skreće prema detektoru na kojem postoji filtar s točkastim otvorom. Optika fokusira svjetlo s promatranog uzorka tkiva prema pridruženom fokusu u blizini detektora. Svjetlo s bilo kojega drugog područja uzorka neće se projicirati na isto mjesto. Točkasti izvor svjetla, detektor reflektiranog svjetla i točka promatranog tkiva u istome su fokalnom planu pa je ova metoda dobila naziv konfokalna. Optički slojevi sluznice nastaju bilježenjem reflektiranog svjetla ili tkivne autofluorescencije. Na taj način nastaje mnoštvo horizontalnih presjeka koji čine trodimenzionalni, mikroskopski prikaz sluznične arhitekture što daje mogućnost *real-time, in-vivo* histopatološkog prikaza.

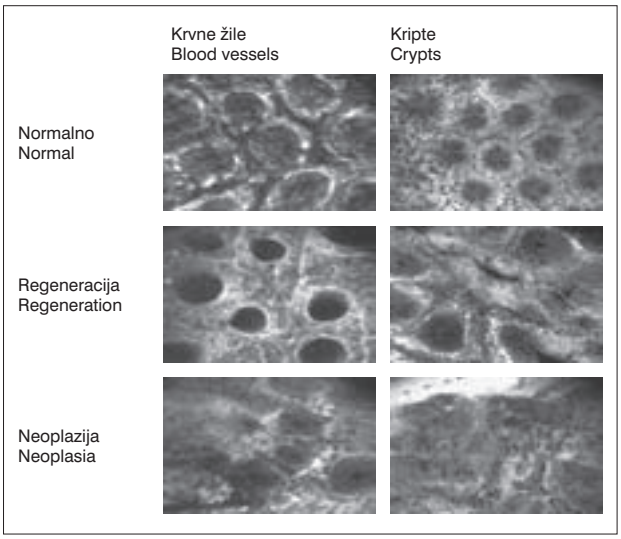
Endomikroskopske slike su 1-megapikselne konfokalne slike koje prikazuju 500 μmx500 μm površine tkiva s 0,71 μm lateralne razlučivosti. Vidno polje te veličine dovoljno je za prikaz kriptalne strukture sluznice. Aksijalna je razlučivost (optička debljina sloja) oko 7 μm (jedan do dva sloja stanica po slici). U sloju ove debljine moguć je prikaz cjelovite



Slika 1. *Moderni videoendoskopski uređaj za konfokalnu endomikroskopiju*
Figure 1. *Modern videoendoscopic system for confocal endomicroscopy*



Slika 2. *Princip rada konfokalne endomikroskopije*
Figure 2. *Principle of confocal endomicroscopy*



Slika 3. *Klasifikacija endomikroskopskih promjena temelji se na promjenama vaskularnog crteža i žljezdanog uzorka*

Figure 3. *Classification of endomicroscopic alterations is based on changes in vascular markings and glandular sample*

stanične strukture i površne mikrovaskulature (slika 3). Ovakav način prikaza površnih područja i onih ispod površine epitela malog volumena tkiva predstavlja zapravo virtualnu biopsiju, za koju je potrebno svega nekoliko sekundi.

Prva publikacija o primjeni konfokalne fluorescentne mikroskopije na konvencionalnom kolonoskopu objavljena je 2004. godine. Za prikaz horizontalnih optičkih slojeva cijelog sluzničnog sloja kao kontrast korišteni su fluorescein iv. (5 ml, 10%) ili akriflavin topički (15 ml, 0,05%). Na taj se način može kolorektalna intraepitelna neoplazija utvrditi s visokim stupnjem pouzdanosti (99,2%).[17]

Grupa iz Mainza evaluirala je konfokalnu endomikroskopiju u 63 bolesnika s Barrettovim jednjakom. Primjenom ove metode mogu se prikazati različiti tipovi epitelnih stanica te prikazati stanične i vaskularne promjene. Na temelju usporedbe *in-vivo* konfokalne histologije i *ex-vivo* klasične histologije razvijena je klasifikacija tih promjena. Prema toj klasifikaciji, na temelju kriptalne i vaskularne arhitekture mogu se razlikovati tri tipa epitela: žlučani epitel, Barrettov epitel bez neoplazije i Barrettov epitel s neoplazijom. Osjetljivost i specifičnost ove metode u otkrivanju Barrettovog jednjaka je 98% i 94%, dok je osjetljivost i specifičnost kod otkrivanja Barrettova epitela s neoplazijom 93% i 98%.[18] Preliminarni rezultati Pocha i sur. te Deinerta i sur. pokazali su da, s visokom sigurnošću, konfokalna endomikroskopija može postaviti *in-vivo* dijagnozu ranoga pločastog karcinoma jednjaka.[19,20]

Klasifikacija kolorektalnih promjena na temelju konfokalne endomikroskopije opisana je u početnim radovima na *ex-vivo* uzorcima.[21] Od tada je provedeno nekoliko *in-vivo* studija primjene konfokalne endoskopije uz upotrebu fluorescentnih kontrastnih sredstava. Kiesslich i sur. pokazali su osjetljivost i specifičnost metode 97,4% i 99,4% kod otkrivanja neoplastičnih promjena polipa debelog crijeva.[22] Ista grupa autora evaluirala je primjenu kromoendoskopije metilenskim modrilom i konfokalne endoskopije u 161 bolesnika s ulceroznim kolitisom u remisiji. Kombiniranjem konfokalne metode s tehnikom »crvene zastavice«, kromoendoskopijom, moguće je otkriti 4,5 puta više neoplazija nego konvencionalnom kolonoskopijom.[23]

Endoskopska citoskopija

Endocitoskopija pruža mogućnost *in-vivo* prikaza stanica sluzničnog epitela. Endocitoskop je endoskop tipa katetera koji se uvodi kroz radni kanal aparata. Ova metoda bazira se na kontaktnoj svjetlosnoj mikroskopiji s vrlo velikim povećanjem (450–1125x). Iskustvo u primjeni endocitoskopa vrlo je ograničeno. Prema studiji na 75 lezija koje su vizualizirane tijekom rutinske kolonoskopije, endocitoskopski je bilo moguće razlikovati neoplastične od neneoplastičkih promjena.[24] Najnovija studija na 76 bolesnika s različitim neoplazijama uspoređivala je endocitoskopske videosekvence s histopatološkim nalazima. Osjetljivost i specifičnost metode za različite promjene probavnog trakta, upalne i neoplastične, bila je 79% i 90%.[25]

Ova metoda omogućuje uzimanje ciljanih biopsija ili planiranje endoskopske terapije ranih neoplastičnih promjena. Nedostatak joj je što sadašnji sustav ne daje mogućnost prikaza dubljih slojeva epitela pa time ni mogućnost procjene invazije malignih stanica u dublje slojeve.

Zaključak

U proteklom desetljeću zbio se dramatičan napredak biomedicinske tehnologije koji je doveo do značajnih promjena u gastrointestinalnoj endoskopiji. U ovom preglednom članku opisali smo princip rada i rezultate primjene novih optičkih endoskopskih metoda kod otkrivanja ranih neoplazija probavnog trakta.

Standard moderne gastrointestinalne endoskopije danas predstavlja primjena elektroničkih videoendoskopa s bijelim svjetlom. Ova tehnika daje prikaz jasnih endoskopskih slika visoke kvalitete. Nove optičke endoskopske tehnike unaprijedile su rano otkrivanje i karakterizaciju tumorskih



Slika 4. *Dijagnostički algoritam otkrivanja rane neoplazije probavnog trakta*

Figure 4. *Diagnostic algorithm for detection of early gastrointestinal neoplasia*

promjena probavne cijevi. Ove metode imaju dvojaku ulogu: 1. primarna detekcija lezije kod promatranja široke površine sluznice pa se te metode nazivaju tehnikama »crvene zastavice« (NBI, kromoendoskopija, autofluorescencija), 2. ciljana »optička biopsija« kojom se mogu vizualizirati stanične strukture i mikrovaskulatura (endomikroskopija i endocitoskopija).

U bliskoj budućnosti gastroenterolozi će moći tijekom rutinske gornje ili donje endoskopije postaviti pouzdanu dijagnozu kombiniranjem tih metoda. Tehnikama »crvene zastavice« i »optičke biopsije« bit će moguće postaviti *in-vivo* patohistološku dijagnozu i odmah odlučiti o daljnjem terapijskom postupanju (slika 4). Primjena molekularno specifičnih kontrastnih sredstava i monoklonskih antitijela još će više povećati pouzdanost ovih tehnika.

Iako tek trebaju biti evaluirane u velikim kliničkim studijama, nove će metode sasvim sigurno dovesti do promjene endoskopskog pristupa kod otkrivanja displastičnih i ranih neoplastičnih promjena gornjeg i donjeg dijela probavnog trakta. Otkrivanje ranih neoplazija probavnog trakta bez invazije u dublje strukture daje mogućnost endoskopske mukozne/submukozne resekcije (EMR/ESD) lezije što je u tom slučaju i konačan terapijski zahvat. Ovakav pristup pravovremenog otkrivanja i minimalno invazivnih zahvata donosi bolju prognozu za bolesnika, smanjuje potrebu za klasičnim kirurškim zahvatima, smanjuje morbiditet i mortalitet a time i troškove zdravstvenog sustava.

LITERATURA

1. *Shimizu S, Tada M, Kawai K.* Early gastric cancer: its surveillance and natural course. Endoscopy 1995;27:27–31.
2. *Ikeda Y, Mori M, Koyanagi N i sur.* Features of early gastric cancer detected by modern diagnostic technique. J Clin Gastroenterol 1998; 27:60–2.
3. *Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN i sur.* Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. N Engl J Med 1993;329(27):1977–81.
4. *Bruno MJ.* Magnification endoscopy, high resolution endoscopy and chromoscopy. Gut 2003;52(suppl 4):iv7–iv11.
5. *Gono K, Obi T, Yamaguchi M i sur.* Appearance of enhanced tissue features in narrow-band endoscopic immaging. J Biomed Opt 2004;9: 568–77.
6. *Machida H, Sano Y, Hamamoto Y i sur.* Narrow-band immaging in the diagnosis of colorectal mucosal lesions: a pilot study. Endsocopy 2004; 36:1094–8.
7. *East JE, Suzuki N, Saunders BP.* Comparison of magnified pit pattern interpretation with narrow band immaging versus chromoendoscopy for diminutive colonic polyps: a pilot study. Gastrointest Endosc 2007; 66:310–6.
8. *East JE, Suzuki N, Stravrinidis M i sur.* Narrow band imaging for colonoscopic surveillance in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Gut 2007;6.
9. *Pohl J, May A, Rabenstein T i sur.* Computed virtual chromoendoscopy: a new tool for enhancing tissue surface structures. Endoscopy 2007; 39:80–3.
10. *DaCosta RS, Wilson BC, Marcon NE.* Optical techniques for the endoscopic detection of dysplastic colonic lesions. Curr Opin Gastroenterol 2005;21:70–9.
11. *Kapadia CR, Cutruzzola FW, O'Brien KM i sur.* Laser induced fluorescence spectroscopy of human colonic mucosa: detection of adenomatous transformation. Gastroenterology 1990;99:150–7.
12. *Mayinger B, Jordan M, Horner P i sur.* Endoscopic light induced autofluorescence spectroscopy for the diagnosis of colorectal cancer and adenoma. J Photocem Photobiol B 2003;70:13–20.
13. *Matsumoto T, Moriyama T, Yao T i sur.* Autofluorescence imaging colonoscopy for the diagnosis of dysplasia in ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis 2007;13:640–1.
14. *Dhar A, Johnson KS, Novell MR i sur.* Elastic scattering spectroscopy for the diagnosis of colonic lesions: initial results of a novel optical biopsy technique. Gastrointest Endosc 2006;63:257–61.
15. *Westphal V, Rollins AM, Willis J i sur.* Correlation of endoscopic optical coherence tomography with histology in the lower GI tract. Gastrointest Endosc 2005;61:537–46.
16. *Shen B, Zuccaro GJr, Gramlich TL i sur.* In vivo colonoscopic optical coherence tomography for transmural inflammation in inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2004;2:1080–7.
17. *Kiesslich R, Burg J, Vieth M i sur.* Confocal laser endoscopy for diagnosing intraepithleial neoplasias and colorectal cancer in vivo. Gastroenterology 2004;127:706–13.
18. *Kiesslich R, Gossner L, Goetz M i sur.* In-vivo histology of Barrett's esophagus and associated neoplasia by confocal laser endomicroscopy. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:979–87.
19. *Poch O, Rabenstein T, Manner H i sur.* Confocal laser endomicroscopy for in vivo diagnosis of early squamos cell carcinoma in the esophagus. Gastrointest Endosc 2007;65:346
20. *Deinert K, Kiesslich R, Vieth M i sur.* In-vivo microvascular imaging of early squamous-cell cancer of the esophagus by confocal laser endomicroscopy. Endoscopy 2007;39:366–8.
21. *Sakashita M, Inoue H, Kashida H i sur.* Virtual histology of colorectal lesions using laser-scanning confocal microscopy. Endoscopy 2003;35: 1033–8.
22. *Kiesslich R, Burg J, Vieth M i sur.* Confocal laser endoscopy for diagnosing intraepithelial neoplasias and colorectal cancer in-vivo. Gastroenterology 2004;127:706–13.
23. *Kiesslich R, Goetz M, Lammersdorf K i sur.* Chromoscopy-guided endomicroscopy increases the diagnostic yield of intraepithleial neoplasia in ulcerative colitis. Gastroenterology 2007;132:874–22.
24. *Sasajima K, Kudo SE, Inoue H i sur.* Real-time in-vivo virtual histology of colorectal lesions when using the endocytoscopy system. Gastrointest Endosc 2006;63:1010–17.
25. *Eberl T, Jechart G, Probst A i sur.* Can an endocytoscope system (ECS) predict histology in neoplastic lesions? Endoscopy 2007;39:497–501.

NUSPOJAVE I INTERAKCIJE FLUOROKINOLONA

ADVERSE EFFECTS AND INTERACTIONS OF FLUOROQUINOLONES

KRISTINA SEPČIĆ, OLIVIO PERKOVIĆ, IZTOK TUREL, JURAJ SEPČIĆ*

Deskriptori: Fluorokinoloni – neželjeno djelovanje, kemija, farmakokinetika; Protubakterijski lijekovi – neželjeno djelovanje, kemija, farmakokinetika; Uzajamno djelovanje lijekova

Sažetak. Fluorokinoloni, derivati nalidiksične kiseline, antibiotici su širokoga spektra djelovanja. Njihove nuspojave i interakcije ovisne su o kemijskoj strukturi pojedinoga lijeka, a nerijetko i o predispozicijskim čimbenicima u bolesnika – uznapredovaloj dobi, skrivenim ili prijašnjim živčanim bolestima, metaboličkim poremećajima i alergijama. Između pojedinih fluorokinolona nuspojave se minimalno razlikuju. Jednako su prisutne u obama spolovima, a prema žestini mogu biti blage, umjerene i ozbiljne. Nuspojave koje se mogu pojaviti već nakon kratkotrajna uzimanja lijeka uobičajeno prestaju sniženjem doze ili prekidom terapije tijekom 24 do 48 sati. Zahvaćaju sljedeće sustave: živčani, probavni, mokraćni, kožni, kardiovaskularni, imunosni te sustav za kretanje. Rijetko, fluorokinoloni mogu nauditi spermatogenezi. Primjena fluorokinolona se ne preporučuje tijekom trudnoće zbog mogućega teratogenog djelovanja. Fluorokinoloni ulaze u interakciju s nizom lijekova: antacidima, nesteroidnim antireumaticima, ksantinima, varfarinom i drugima, a ove kombinacije lijekova nisu rijetke u terapijskim postupcima. Iako je incidencija nuspojava i interakcija fluorokinolona niska, rijetka mogućnost ozbiljnih posljedica zahtijeva pažljiviji poslijemarketinški nadzor navedenih antibakterijskih lijekova.

Descriptors: Fluoroquinolones – adverse effects, chemistry, pharmacokinetics; Anti-bacterial agents – adverse effects, chemistry, pharmacokinetics; Drug interactions

Summary. Floroquinolones are derivatives of nalidixic acid that act as a large-spectrum antibiotics. Adverse effects and interactions of the particular fluoroquinolone depend on its chemical structure and, often, on predisposing factors in patients, including the age, hidden or previous neurological diseases, metabolic disturbances, and allergies. The adverse effects do not significantly differ among different fluoroquinolones. They can be considered as mild, moderate and severe, and their incidence is irrespective of the gender. They can occur even after the short-term administration of these antibiotics, and usually vanish after diminishing the dose or cessation of the therapy in 24–48 hours. The adverse effects can affect nervous, digestive, urinary, cutaneous, musculo-skeletal, cardiovascular, and immune system. Rarely, fluoroquinolones can harm the spermatogenesis. Their use is not advised during pregnancy due to their possible teratogenic effects. Fluoroquinolones can interact with a variety of drugs: antacides, non-steroid antirheumatics, xantines, warfarin, and others. These drug combinations often occur during the therapeutic process in the clinical practice. The incidence of adverse effects and interactions of fluoroquinolones are low; however they can result in serious complications. The post-marketing control of these antibacterial drugs is therefore highly recommended.

Liječ Vjesn 2009;131:74–80

Fluorokinolonski antibiotici rabe se u terapiji infekcija zbog širokoga spektra djelovanja i izostanka križanoga otpora s drugim nekinolonskim antibioticima. Incidencija je njihovih nuspojava niska.[1] Svojedobno promatranje dvaju bolesnika s ozbiljnim neurološkim nuspojavama ciprofloksacina[2] (J. Sepčić, MD, neobjavljeno priopćenje, travanj 2006.) potaknulo je autore ovoga preglednoga rada da s time upoznaju stručnu javnost te upozore na takve mogućnosti.

Kemijska struktura fluorokinolona

Kinoloni koji se danas primjenjuju jesu 4-kinoloni koji sadržavaju dio karboksilne kiseline na poziciji C-3 osnovne bicikličke aromatske jezgre.[1] Najvažnije kemijsko svojstvo na osnovi kojeg se današnji fluorokinoloni razlikuju od prijašnjih kinolona jest prisutnost fluora na poziciji molekule C-6.[3]

Aktualna klasifikacija fluorokinolona obuhvaća prvu, drugu, treću i četvrtu generaciju tih antibiotika. Nalidiksična kiselina, modifikacijom koje su nastali svi ostali fluorokinoloni, na samome je vrhu tablice. Kemijska struktura razlikuje se među članovima pojedinih generacija. Najbitnije su razlike između prvih dviju ranijih generacija te između treće odnosno četvrte generacije. Četvrta se skupina pak bitno razlikuje od ostalih prema mehanizmima djelovanja, antibakterijskoj aktivnosti, terapijskoj primjeni i nuspojavama.

Ključna promjena na razvojnome putu od nalidiksične kiseline do zadnje generacije fluorokinolona, uz već spomenuti dodatak fluora na poziciji C-6, jest zamjena 7-metil bočnoga lanca nalidiksične kiseline piperazinskom skupinom.[3] Te promjene izrazito pojačavaju antibakterijsko djelovanje. Dodavanje skupine ciklopropila osnovnoj molekuli fluorokinolona, povećava biološku uporabljivost tih spojeva. Modifikacije dobivene umetkom skupine piperazina u trećoj i četvrtoj generaciji tih antibiotika povećavaju aktivnost protiv streptokoka. Pojačano djelovanje protiv anaerobnih mikroorganizama koristan je rezultat promjena poput dodatka 8-metoksiskupine gatifloksacinu.

J. M. Domagala navodi: »…kao što postoje veze između strukture i aktivnosti tih lijekova, tako postoje i spone između njihove strukture i dosad opisanih nuspojava«. Naime, prisutnost zamijenjenih skupina na određenim pozicija-

* **Biotehniška fakulteta, Oddelek za biologijo, Univerza u Ljubljani** (prof. dr. sc. Kristina Sepčić, dr. med.), **Klinika za neurologiju KBC-a i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci** (dr. sc. Olivio Perković, dr. med.), **Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo, Univerza u Ljubljani** (prof. dr. sc. Iztok Turel, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci** (prof. dr. sc. Juraj Sepčić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. K. Sepčić, Univerza u Ljubljani, Biotehniška fakulteta, Večna pot 111, 1000 Ljubljana, Slovenija, e-mail: kristina.sepcic@bf.uni-lj.si

Primljeno 29. studenoga 2007., prihvaćeno 31. prosinca 2008.

Tablica 1. *Klasifikacija (fluoro)kinolona*
Table 1. *The classification of (fluoro)quinolones*

Prva generacija / First generation
Nalidiksična kiselina/Nalidixic acid
Druga generacija / Second generation
Norfloksacin/Norfloxacin*
Fleroksacin/Fleroxacin
Ciprofloksacin/Ciprofloxacin*
Enoksacin/Enoxacin
Lomefloksacin/Lomefloxacin
Ofloksacin/Ofloxacin
Treća generacija / Third generation
Sparfloksacin/Sparfloxacin
Grepafloksacin/Grepafloxacin
Pefloksacin/Pefloxacine*
Četvrta generacija / Fourth generation
Trovafloksacin/Trovafloxacin
Klinafloksacin/Clinafloxacin
Moksifloksacin/Moxifloxacin*
Gatifloksacin/Gatifloxacin

* Fluorokinoloni odobreni u Hrvatskoj/Fluoroquinolones approved in Croatia

ma molekule odgovorna je za nepoželjne učinke.[1,4] U većini fluorokinolona na poziciji C-1 nalaze se etilna, ciklopropilna i 2,4-difluorofenilna skupina. Dok ciklopropil pojačava klastogenost (mutageni učinak koji uzrokuje deleciju dijela kromosoma) i interakciju s teofilinom, 2,4-difluorofenil ne izaziva nuspojave. Pozicije C-3 i C-4 odgovorne su za mehanizme kelacije metala. Zamijenjene skupine na poziciji C-5 utječu na fototoksičnost i genotoksičnost.[5]

Pozicija C-7 nedvojbeno je najvažnija, jer su skupine na toj poziciji odgovorne za neurološko-psihijatrijske nuspojave, poglavito konvulzivne. Ta pozicija i skupine koje se na nju vežu utječu na inhibiciju vezanja gama-aminomaslačne kiseline (GABA) na njezine receptore.[6] Pozicija C-7 ima ključnu važnost za pojačanje učinaka nesteroidnih antireumatika (NSAR) u središnjem živčanom sustavu (SŽS) i za interakcije sa ksantinima.[6–9] Zamijenjeni pirolidini na toj poziciji odgovorni su za citotoksičnost.[5] Pozicija C-8 najvažnije je mjesto za fototoksičnost i genotoksičnost.[5]

Mehanizmi djelovanja, pitanje rezistencije, farmakokinetika i terapijska primjena fluorokinolona nisu predmet ovog rada. Čitatelje upućujemo na niz obuhvatnih publikacija o tim temama.[1,10–17]

Nuspojave fluorokinolona

Nuspojave antibiotika izražavaju se preko pet glavnih procesa: neposrednim učincima, preosjetljivošću, promjenama u mikrobnoj flori, interakcijama lijekova te lizom mikroba.[18] Većina fluorokinolona međusobno se minimalno razlikuje u izazivanju nuspojava. Nuspojave su jednako prisutne u obama spolovima. Ovisne su o dozi (predoziranju) i predispozicijskim čimbenicima u bolesnika – uznapredovaloj dobi, arteriosklerozi, skrivenim ili prijašnjim neurološkim bolestima, metaboličkim poremećajima i alergijama na lijekove.[19–23] Utjecaj starenja nije u cijelosti definiran, mogući su pokazatelji smanjeno izlučivanje lijeka kroz bubrege, poremećaji metabolizma i distribucija lijeka te veća propusnost bioloških membrana. Prema žestini nuspojave dijelimo na blage, umjerene i ozbiljne. Mogu se pojaviti i nakon kratkotrajne primjene, i to tijekom prvoga tjedna terapije, ponekad već i prvoga dana.[5,24,25] Navedene nuspojave obično prestaju sniženjem doze ili prekidom terapije tijekom 24 sata do 48 sati.[17,19,21,26–40]

Najčešće su gastrointestinalne nuspojave (mučnina, povraćanje i proljev), a pojavljuju se u 0,8%–11% oboljelih. Te su nuspojave rjeđe nakon intravenske primjene lijeka.[5,10,41]

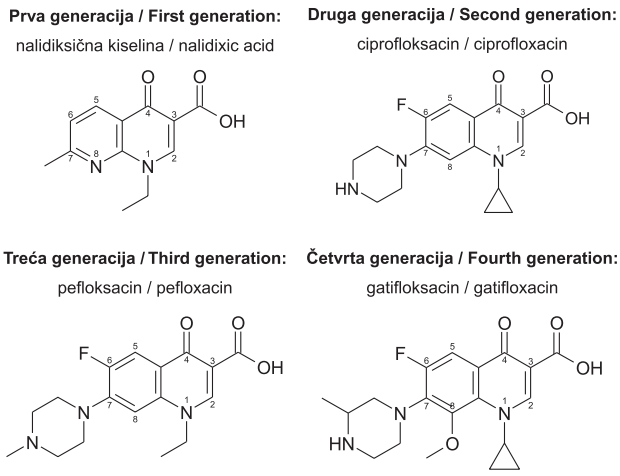
Perceptivna nagluhost i tinitus spominju se kao otološke nuspojave kinolona. Sustavna primjena ciprofloksacina ne uzrokuje oštećenje kohleje.[42,43] Vrlo rijetka akutna gluhoća može biti uzrokovana alergijskim vaskulitisom.[44] Moguća ototoksičnost tijekom unutartimpanične primjene ciprofloksacina (0,5 ml 0,3%-tne otopine) u slučajevima perforiranoga bubnjića vrlo je niska.[45] Jedan od autora (J. S.) svojedobno je promatrao mladu bolesnicu s obostranom nepovratnom nagluhošću, tinitusom i vestibulopatijom združenom s aseptičkim meningitisom, koji su nastali kao posljedica istodobnoga uzimanja ciprofloksacina i ibuprofena (J. Sepčić, MD, neobjavljeno priopćenje, travanj 2006).

Bubrežne nuspojave pokazuju se hematurijom, kristalurijom, intersticijskim nefritisom te akutnim bubrežnim zatajenjem,[35,40] što je uzrokovano neposrednim oštećenjem bubrežnoga parenhima, ili nastaje sekundarno kao dio reakcija preosjetljivosti. Poremećena funkcija bubrega pospješuje pojavljivanje nuspojava:[46] prikazano je dvanaestero bolesnika koji su nakon terapije ciprofloksacinom morali biti podvrgnuti čak i dijalizi.[47]

Nuspojave fluorokinolona u kardiovaskularnom sustavu uključuju hipotenziju, tahikardiju i sinkopu, a učestalije su u bolesnika s prijašnjim srčano-krvožilnim tegobama.[48] No, nije jasno jesu li te nuspojave posljedica neposredna učinka antibiotika ili oslobađanja histamina.[48] Sparfloksacin i grepafloksacin proizvode umjereno produljenje QT-intervala, s mogućnošću nastupanja ventrikularne aritmije.[36,48–51] Preporučuje se ne davati te antibiotike bolesnicima s poznatim produljenjem QT-intervala, s prijašnjim poremećajima srčanoga ritma te bolesnicima koji uzimaju antiaritmike, u prvome redu dizopiramid, amiodaron i sotalol. Također, fluorokinoloni su kontraindicirani u bolesnika čiji lijekovi koji mogu produljiti QT-interval ili uzrokovati *torsades de pointes,* poput terfenadina, astemizola, eritromicina i cisaprida.[52]

Fluorokinoloni mogu uzrokovati trajnu neupalnu erozivnu artropatiju u glavnim zglobovima neodraslih pokusnih životinja različitih vrsta.[5,7,53,54] Još nije poznata točna patogeneza tih artropatija. Manjak funkcionalnoga raspoloživoga magnezija prema kojemu fluorokinoloni pokazuju očit afinitet, smatra se mogućim uzrokom.[55,56] U kliničkoj medicini ta je nuspojava vrlo rijetka. U samo jednog djeteta od 284-ero djece koja su primala trovafloksacin razvile su se promjene u zglobovima šest mjeseci nakon terapije.[57] Opisani su slučajevi tendinitisa i rupture Ahilove tetive u terapiji fluorokinolonima.[38,58.60] Ti su antimikrobni lijekovi općenito kontraindicirani za djecu, trudnice i dojilje zbog nedokazane (nezajamčene) sigurnosti za te skupine.[52]

Tijekom terapije fluorokinolonima ponekad može doći do hipersenzitivnih i fototoksičnih reakcija na koži. Hipersenzitivne reakcije (eritem, svrbež, urtikarija, osip, rjeđe konjunktivitis) blage su do umjerene i najčešće se povlače prekidom liječenja.[29] Anafilaksija uzrokovana fluorokinolonima poznata je u literaturi; najveći se broj izvješća odnosi na moksifloksacin.[61] Fluorokinoloni se razlikuju prema fototoksičnome potencijalu koji je najizrazitiji za lomefloksacin, fleroksacin i sparfloksacin.[40,62] Fluorokinoloni ili njihovi metaboliti uzrokuju apsorpciju svjetla u koži, što vjerojatno dovodi do otpuštanja radikala kisika koji tada oštećuju molekule lipida u staničnim membranama.[5,63] Budući da je umjerena do ozbiljna fototoksičnost (fotoalergijski dermatitis, vaskulitis) opisana u bolesnika koji su uzimali te antibiotike, valja ih upozoriti da se tijekom terapije fluoro-



Slika 1. *Kemijska struktura nekih molekula (fluoro)kinolona*
Figure 1. *Chemical structure of some (fluoro)quinolone molecules*

kinolonima ne izlažu jakomu suncu i umjetnomu svjetlu.[15,36]

Zajedničko svojstvo fluorokinolona jest ometanje djelovanja DNK inhibicijom DNK-giraze (topoizomeraze II), bakterijskog enzima koji je presudan za replikaciju DNK.[9,10,47,64–67] U literaturi starijega datuma navodi se da niske do srednje doze fluorokinolona nemaju genotoksične učinke i ne predstavljaju mutageni rizik u čovjeka.[25,27,67] Međutim, fluorokinoloni kao supstancije s kelatnim svojstvima mogu nauditi spermatogenezi,[68] a propisani u toksičnim dozama, u trudnica mogu uzrokovati pobačaj.[47,69] Danas, zbog rizika za fetus te mogućega teratogenoga djelovanja kroz cijelu trudnoću, njihovo se davanje tijekom trudnoće ne preporučuje.[70] Istraživanjima *in vitro* nije potvrđen karcinogeni učinak tih antibiotika.[25,27]

Promjene rezultata laboratorijskih analiza povezane s terapijom fluorokinolonima, obuhvaćaju anemiju, leukopeniju, leukocitozu, neutropeniju, eozinofiliju, trombocitopeniju i trombocitozu te poremećenu sedimentaciju eritrocita i hepatocelularnih enzima.[35,36,71,72] Primjena temafloksacina u nekim je slučajevima praćena ozbiljnom hemolizom s uremijom, koagulopatijom i hiperbilirubinemijom.[73] Taj fluorokinolonski antibiotik nije više na tržištu.[73]

Kinoloni uzrokuju široki spektar neuroloških i psihijatrijskih nuspojava, što ih razlikuje od većine drugih antibiotika. Redoslijed fluorokinolonona čija primjena može rezultirati neurološko-psihijatrijskim nuspojavama, jest ovaj: fleroksacin,> trovafloksacin,> grepafloksacin,> norfloksacin,> sparfloksacin,> ciprofloksacin,> enoksacin,> ofloksacin,> pefloksacin,> levofloksacin.[9]

Nuspojave u području živčanog sustava, često neprepoznate, pojavljaju se u 0,4% do 4,4% bolesnika i učestalije su u starijih osoba.[25,48,74] Blage odnosno umjerene, ujedno i najučestalije neurološke nuspojave, jesu glavobolja (poglavito vaskularnog tipa), vrtoglavica, umor, nesanica i pospanost.[75] Boerema i suradnici ustanovili su te nuspojave u manjih serija bolesnika s infekcijom, liječenih ciprofloksacinom ili pefloksacinom.[76] Velika skupina bolesnika u terapiji levofloksacinom pokazuje incidenciju neuroloških nuspojava od 1,3% (203 od 16.117 bolesnika).[20] Klinički podaci izvješćuju o poremećajima vida (zamagljenje vida, bol u očima, optička neuropatija, mrene)[5,10] i spavanja (noćne more), o perifernoj polineuropatiji, ataksiji,[75] tremoru, nemiru, konfuziji, tjeskobi, nepodnošenju alkohola,[5] okulogirnim krizama, mioklonusu,[16,46] koreji [77] te oro-facijalnoj diskineziji.[35] Teški poremećaji SŽS-a pojavljuju se u manje od 0,5% slučajeva i obuhvaćaju egzogene psihoze, halucinacije, katatoniju, sindrom nalik na Touretteov, depresiju, maniju i epilepsiju.[34,46,74,78–80] Primjena ciprofloksacina može izazvati vrlo složene, nasreću brzo reverzibilne, neurološke kliničke slike: akutnu hemiparezu združenu s migrirajućim oštećenjem moždanih živaca u bolesnika s leukemijom;[81] dekortikaciju s devijacijom pogleda udesno, patološki plantarni refleks lijevo, desnostranu hemianopsiju; bezvoljne pokrete lica i jezika; automatizme desne ruke te eholaliju i ehopraksiju u anuričnе bolesnice amnestične za pojedine događaje tijekom uzimanja antibiotika.[82] Objavljen je i slučaj aseptičnoga eozinofilnoga meningitisa.[83] Ne smije se zaboraviti da osnovna kemijska struktura fluorokinolona proizlazi iz nalidiksične kiseline, derivata sinteze klorokina, lijeka protiv malarije često »optuživanoga« za okularnu toksičnost. Primjena levofloksacina može izazvati uz poremećaje vida i poremećaj okusa.[84]

Incidencija epilepsija, najniže epileptogene doze, te vrijeme do izbijanja konvulzivnoga sindroma, variraju između pojedinih fluorokinolona i predmet su niza prikaza/radova u literaturi.[27,28,46,85–91] U ljudi epilepsije su učestalije nakon uzimanja ciprofloksacina, norfloksacina, pefloksacina i lomefloksacina.[36,48,74] Slavich i suradnici zabilježili su samo dva slučaja epilepsije na 8.861 bolesniku koji su primili ciprofloksacin.[86] U Francuskoj su zabilježena dva slučaja nastupa epilepsije u skupini od 1.957 bolesnika liječenih fluorokinolonima u razdoblju od 1988. do 1992.[92] U Velikoj Britaniji od 1991. do 1996. otkriveno je 26 slučajeva epilepsija izazvanih ciprofloksacinom, jedan norfloksacinom i 8 ofloksacinom.[93,94] Prikazan je bolesnik s epileptičkim stanjem toničko-kloničkih napadaja do kojih je došlo tijekom primjene gatifloksacina. Taj antibiotik uzrokovao je i nastup generalizirane epilepsije u starijega bolesnika (slučaj urosepse i cerebrovaskularne bolesti); toničko-klonički napadaji nastupili su 24 sata nakon uzimanja l g gatifloksacina.[95] Do epileptičkih napadaja došlo je i u bolesnika s Alzheimerovom bolesti tijekom uzimanja levofloksacina,[96] a jednostruka doza tog antibiotika prouzročila je generaliziranu toničko-kloničku epilepsiju i toksičku epidermalnu nekrolizu u bolesnice alergične na ciprofloksacin.[97] U 20-ero djece koja su zbog sepse primala 20 mg/kg ciprofloksacina na dan, jedno je dijete s kontroliranom epilepsijom imalo još jedan napadaj, a u drugoga se djeteta razvila epilepsija. Maksimalna koncentracija ciprofloksacina u te djece bila je viša od prosječne.[98] Orr i suradnici prikazali su slučaj epilepsije izazvane ukapavanjem otopine ciprofloksacina u uho.[99] U jedne bolesnice (slučaj poslijeporođajne depresije) trajanje toničko-kloničkoga napadaja izazvanog elektrošokom bilo je zamjetno dulje tijekom druge primjene elektrošoka danog trećega dana uzimanja ciprofloksacina (gram na dan) zbog urinarne infekcije – 150 sekunda namjesto 35, koliko je iznosilo vrijeme konvulzije tijekom prve primjene.[100] Elektroencefalogram 12 zdravih dobrovoljaca kojima je ciprofloksacin dan intravenski (300 mg), ostao je uredan.[101] *In vitro*, noviji fluorokinoloni (pazufloksacin mesilat, garenoksacin) pokazuju slabije konvulzivne učinke negoli drugi kinoloni.[102,103] Budući da prisutnost već spomenutih predispozicijskih čimbenika dovodi do pojavljivanja epilepsija, predlaže se da se fluorokinoloni u bolesnika s navedenim predispozicijskim čimbenicima propisuju jedino u strogo indiciranim slučajevima, u sniženim dozama te uz nadzor liječnika upoznatog s mogućnošću nastupa takvih nuspojava.[104,105] U terapiji fluorokinolonima epilepsija se

može pojaviti i u pojedinaca bez prijašnje sklonosti konvulzivnom sindromu i u odsutnosti predispozicijskih faktora.[36]

Niski stupanj vezanja s proteinima plazme (manje od 50%) te mogućnost aktivnoga prijenosa kroz biološke membrane, također kroz krvno-moždane barijere, uvjetuju dobre koncentracije fluorokinolona u CSL-u i SŽS-u u normalnim, a još više u patološkim prilikama.[1] Ta su farmakokinetička svojstva fluorokinolona ujedno temelj njihove epileptogenosti koja je posljedica neposredna inhibicijskoga sklopa i stimulacije receptora u SŽS-u fluorokinolonima ili interakcije fluorokinolona i drugoga farmakološkog agensa (v. interakcije). Neposredni mehanizam inhibicije događa se na GABA-receptorima: vezanje fluorokinolona na te receptore priječi kontakt prirodnoga liganda (GABA) s njegovim receptorom, što u disponirane jedinke dovodi do sniženja konvulzivnoga praga i stimulacije neuronskih skupina.[6,37,46,63,74,106,107] Inhibicijski učinak ovisan je o dozi antibiotika.[17] Neposrednim mehanizmom stimulacije fluorokinoloni u prvome redu aktiviraju i podražajne receptore aminokiselina, ponajprije adenozina i N-metil-D-aspartata (NMDA), ukidanjem Mg^{2+}-bloka u ionskom kanalu.[63,108] Budući da takav učinak produljuje vrijeme otvaranja kanala, povećava unutarstaničnu koncentraciju Ca^{2+} i ekscitabilnost neurona.[109] NMDA-antagonisti priječe podražujuću i moguću konvulzivnu aktivnost tih antibiotika.[110,111] Predloženi su i obrazloženi i drugi mehanizmi epileptogenosti fluorokinolona: dopaminergični,[80] opioidni te glutaminergični.[112]

Interakcije fluorokinolona s drugim lijekovima

Istodobno uzimanje dvaju ili više lijekova može uzrokovati neočekivane i nepredvidljive nuspojave.

Oralna apsorpcija fluorokinolona, ovisna o pojedinoj molekuli, općenito je dobra i u prvome se redu događa kroz dvanaesnik i tanko crijevo.[11,12] Istodobna primjena antacida koji sadržavaju aluminij i magnezij, te multimineralnih preparata koji sadržavaju cink i/ili željezo i/ili kalcij, može utjecati na apsorpciju fluorokinolona i učiniti ih neučinkovitima.[29,113] Izraziti poremećaji apsorpcije fluorokinolona nastaju tijekom istodobnog uzimanja mliječnih proizvoda bogatih kalcijem.[114] Takve se interakcije mogu izbjeći pridržavanjem razdoblja od najmanje četiri sata između primjene antacida i fluorokinolona.

Toksičnost lijekova može biti sinergijska i posljedovati nuspojavama koje pojedinačan lijek inače ne bi uzrokovao.

Fluorokinoloni djeluju uzajamno s nekoliko drugih lijekova koji poremećuju njihove kliničke učinke.

Fluorokinoloni i nesteroidni antireumatici

Fluorokinoloni su antibiotici s podražujućim nuspojavama u SŽS-u. Istodobno propisivanje fluorokinolona i NSAR u terapiji infekcija, poglavito mokraćnoga sustava, nije rijetko.[46,115] Incidencija nuspojava takve kombinacije lijekova ovisna je i o dozama i o skupini fluorokinolona odnosno o NSAR-u koji ulaze u interakciju.[6,46,115] Istraživanja *in vitro* upućuju na to da svaki fluorokinolon ulazi u pojedinačnu reakciju sa svakim NSAR-om.[116] Interakcijski sklop tih lijekova pokazuje se preko inhibicije različitih metaboličkih putova, poglavito GABA-putova i citokroma P450. Sinergijska inhibicija GABA-receptora posredstvom fluorokinolona i NSAR-a, rezultat je složena međudjelovanja tih spojeva. Inhibitorni učinak fluorokinolona pojačava se prisutnošću 4-bifeniloctene kiseline (BPAA), aktivnog metabolita NSAR-a, fenbufena.[117,120] Inhibitorna moć BPAA veća je od moći indometacina, >mefenamične kiseline, >diklofenaka, >piroksikama, >acetilsalicilne kiseline, a varira i u skladu sa strukturom fluorokinolona. Međutim, sama BPAA ne inhibira vezanje GABA-e na njezin receptor. Djelovanje se BPAA očituje i narušavanjem strukture muscimola, što posljeduje pojačanim vezanjem fluorokinolona na $GABA_A$-receptor.[6] Nadalje, fluorokinoloni mogu smanjiti i izlučivanje GABA-e iz živčanih završetaka, a taj se učinak pojačava primjenom NSAR-a posredstvom BPAA.[121] Mogućnost BPAA da se veže na svoj receptor može dovesti do promjene konformacije $GABA_A$-receptora. Konačno, sklop fluorokinolona i NSAR-a može djelovati poput snažna inhibitora, ne utječući na posebnosti receptora. Ukratko, rezultat interakcije jest potenciranje konvulzivne aktivnosti fluorokinolona koji snižavanjem konvulzivnog praga ekscitiraju populacije neurona u SŽS-u. Fluorokinoloni su inhibitori sustava citokroma P450 u jetri koji posreduje u oksidativnome metabolizmu lijekova. To svojstvo može biti odgovorno za toksičnost istodobno uzetih lijekova sniženjem njihova bubrežnoga klirensa.[69,122]

Epilepsija se učestalije pojavljuje u bolesnika koji primaju kombinaciju enoksacina i fenbufena. No, pojavljivanje mogućega epileptičnoga napadaja zamjetno je rjeđe tijekom primjene drugih fluorokinolona.[123,124] Primjerice, u skupini od 4.977 bolesnika koji su istodobno uzimali levofloksacin i NSAR, pojavljivanje konvulzija bitno se ne razlikuje od pojavljivanja u skupini koja nije primala protuupalnu terapiju.[20] Klinička zapažanja pokazuju da je kombinacija ciprofloksacina i paracetamola, što se epilepsije i drugih nuspojava tiče, sigurnija od terapije diklofenakom.[125] Izravno oštećenje krvno-moždane barijere primjenom samog fenbufena može se isključiti kao povod konvulzivnomu sindromu.[124,126]

Fluorokinoloni i ksantini

Bitna je interakcija *in vivo* do koje dolazi između fluorokinolona i derivata ksantina, poput teofilina i kofeina. Inhibicijsko djelovanje fluorokinolona na sustav citokrom P450 koji metabolizira ksantinske alkaloide posljeduje smanjenjem izlučivanja tih derivata iz plazme preko bubrega.[127] Istodobna primjena fluorokinolona (enoksacin, ciprofloksacin) i teofilina može izazvati mučninu, povraćanje i epileptičke napadaje.[128–130] Epilepsija kao posljedica interakcije ofloksacina i teofilina nije dokazana u svim slučajevima.[12]

Fluorokinoloni mogu uzajamno djelovati i s kofeinom, uzrokujući smetnje spavanja i probavnoga sustava.[131] Preporuka je, dakle, ne pretjerivati s ispijanjem kave tijekom uzimanja tih antibiotika.

Fluorokinoloni i varfarin

Određeni fluorokinoloni (norfloksacin, ofloksacin) pojačavaju učinke varfarina ili njegovih derivata. S obzirom na kliničku važnost, pojedini autori tvrde da je interakcija između enoksacina i varfarina zanemarljiva.[132] Ipak, istodobno uzimanje tih dvaju lijekova zahtijeva brižljivu kontrolu protrombinskoga vremena.[133]

Fluorokinoloni i drugi lijekovi

Istodobno uzimanje fluorokinolona i ciklosporina povećava rizik od nefrotoksičnosti.[5]

Iznenadni, akutni, neuobičajeni psihijatrijski sindromi, mogu biti izazvani interakcijom fluorokinolona i antimalarika, poglavito meflokina. Opisane su i interakcije s trimoksazolom, glukokortikoidima i drugim lijekovima.[5,16,27,35,63,69,83,118,128,134,135]

Zaključno, fluorokinoloni se razlikuju od ostalih antibiotika kako po kemijskoj strukturi tako i po sustavu djelovanja i jedinstvenu nizu nuspojava i interakcija s drugim lijekovi-

ma. Incidencija nuspojava fluorokinolona niska je, ali te nuspojave obuhvaćaju gotovo sve tjelesne sustave. Molekularne posebnosti tih antibiotika i predispozicijski čimbenici u bolesnika olakšavaju njihovo pojavljivanje. Liječnik koji te antibiotike primjenjuje mora poznavati nuspojave te brižljivo kontrolirati bolesnike koji istodobno uzimaju druge lijekove, napose iz skupine NSAR-a i ksantina. Ozbiljne nuspojave fluorokinolona s nepovratnim invalidizirajućim posljedicama u bolesnika, upozoravaju na važnost brižljivijega postmarketinškoga nadzora tih antibiotika.

LITERATURA

1. *Andriole VT, ur.* The Quinolones, 2. izd. New York: Academic Press; 1998, str. 441.
2. *Šepić-Grahovac D, Sepčić J, Grahovac T, Perković O.* Ciprofloksacin i epilepsija. Liječ Vjesn 2007;129:424–6.
3. *Gootz TD, Brighty E.* Chemistry and mechanisms of action of the quinolone antibacterials. U: Andriole VT, ur. The Quinolones. San Francisco: Academic Press; 1998, str. 29–80.
4. *Gootz T D, Brighty KE.* Fluoroquinolones antibacterials: SAR, mechanism of action, resistance, and clinical aspects. Med Res Revs 1996;16: 433–86.
5. *Stahlmann R, Lode H.* The Quinolones. Safety Overview. Toxicity, Adverse Effects and Drug Interactions. U: Andriole VT, ur. The Quinolones. 3. izd. San Diego: Academic Press; 2000, str. 397–453.
6. *Akahane K, Sekiguchi M, Une T, Osada Y.* Structure-epileptogenic relationship of quinolones with special reference to their interaction with γ-aminobutyric acid receptor sites. Antimicrob Agents Chemother 1989;33(10):1704–8.
7. *Domagala JM.* Structure-activity and structure-side-effect relationships for the quinolone antibacterials. J Antimicrob Chemother 1994; 33:685–706.
8. *Bryskier A, Chantot JF.* Classification and structure-activity relationships of fluoroquinolones. Drugs 1995;49(Suppl 2):16–28.
9. *Lipsky BA, Baker CA.* Fluoroquinolone toxicity profiles: a review focusing on newer agents. Clin Infect Dis 1999;28(2):352–64.
10. *Brown SA.* Fluoroquinolones in animal health. J Vet Pharmacol Ther 1996;19:1–14.
11. *Neuman M.* Comparative pharmacokinetic parameters of new systemic fluroquinolones: a review. Chemioterapia 1987;6(2):105–12.
12. *Wolfson JS, Hooper DC.* Pharmacokinetics of quinolones: newer aspects. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1991;10:267–274.Ć
13. *Abdolghader M.* Antimicrobials. U: Di Palma JR, Di Gregorio G, ur. Basic Pharmacology in Medicine. USA: McGraw-Hill; 1990, str. 613–614.
14. *Wilton LV, Pearce GL, Mann RD.* A comparison of ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin, azithromycin and cefixime examined by observational cohort studies. Br J Clin Pharmacol 1996;41:277–84.
15. *Zhanel GG, Walkty A, Vercaigne L i sur.* The new fluoroquinolones: a critical review. Can J Infect Dis 1999;10:207–38.
16. *Norrby SR.* Central Nervous System Toxicity. U: Hooper DC, Rubinstein E, ur. Quinolone Antimicrobial Agents. 3. izd. Washington: ASM Press; 2003, str. 461–465.
17. *LeBel M.* Ciprofloxacin: chemistry, mechanism of action, resistance, antimicrobial spectrum, pharmacokinetics, clinical trials, and adverse reactions. Pharmacotherapy 1988;8(1):3–33.
18. *Mandell A, Ball P, Tillotson G.* Antimicrobial safety and tolerability: differences and dilemmas. Clin Infect Dis 2001;32:S72–S79.
19. *Wolfson JS, Hooper DC.* Overview of fluoroquinolone safety. Am J Med 1991;91(6A):S153–S161.
20. *Yamaguchi H, Kawai H, Matsumoto T i sur.* Post-marketing surveillance of the safety of levofloxacin in Japan. Chemotherapy 2007;53(2): 85–103.
21. *Pérez-Valentin MA, Esparza N, Mirdawood S, Checa MD.* Neurotoxicidad por ciprofloxacino en paciente en hemodiálisis. Nefrologia 2001; 21(1):95–96.
22. *Tattewin P, Messiaen T, Pras V, Roneo P, Biour M.* Confusion and general seizures following ciprofloxacin administration. Nephrol Dial Transplant 1998;13:2712–3.
23. *Bagon JA.* Neuropsychiatric complications following quinolone over dose in renal failure. Nephrol Dial Transplant 1999;14:1337.
24. *Bertino Jr J, Fish D.* The safety profile of the fluoroquinolones. Clin Ther 2000;22(7):798–817.
25. *Dembry L M, Farrington J M, Andriole T.* Fluoroquinolone antibiotics: Adverse effects and safety profiles. Infect Dis Clin Prac 1999;8:421–8.
26. *Andrejak M, Schimt JL, Tondriaux A, Hary L, Debailleux S, Moore N.* Effects indésirables neurologiques des Fluoroquinolones. A propos de 9 observations concernant la Péfloxacine. Therapie 1992;47:415–8.
27. *Ball P, Tillotson G.* Tolerability of fluoroquinolone antibiotics. Past, present and future. Drug Saf 1995;13(6):343–58.
28. *Hermosa JIR, Higueras MIR, Calvera JMS, Oria MJG.* Neurotoxicidad por ciprofloxacino. Med Clin 1999;112:317–318.
29. *Suh B, Lorber B.* Quinolones. Med Clin North Am 1995;79:869–94.
30. *Halkin H.* Adverse effects of the fluoroquinolones. Rev Infect Dis 1988;10(Suppl D):S258–S261.
31. *Arcieri GM, Becker N, Esposito B i sur.* Safety of intravenous ciprofloxacin. Am J Med 1989;87(Suppl.5A):92S–97S.
32. *Ball P.* Adverse reactions and interactions of fluoroquinolones. Clin Invest Med 1989;12:28–34.
33. *Patterson R.* Quinolone toxicity: methods of assessment. Am J Med 1991;91(Suppl 6A):35–7.
34. *Reeves RR.* Ciprofloxacin – induced psychosis. Ann Pharmacother 1992;26:930–1.
35. *Paton JH, Reeves DS.* Adverse reactions to the fluoroquinolones. Adverse Drug React Bull 1992;153:575–8.
36. *Christ W, Esch B.* Adverse reactions to fluoroquinolones in adults and children. Infect Dis Clin Pract 1994;3(Suppl.3):S168–S176.
37. *Thomas RJ.* Neurotoxicity of antibacterial therapy. South Med J 1994; 87:869–74.
38. *McGarvey WC, Singh D, Trevino SG.* Partial Achilles tendon ruptures associated with fluoroquinolone antibiotics: a case report and literature review. Foot Ankle Int 1996;17:496–8.
39. *Ball P, Mandell L, Niki Y, Tillotson G.* Comparative tolerability of the newer fluoroquinolones antibacterials. Drug Saf 1999;21:407–21.
40. *Lipsky BA, Baker CA.* Fluoroquinolone toxicity profiles: a review focusing on newer agents. Clin Infect Dis 1999;28(2):352–64.
41. *Davey PG, McDonald T, Lindsay G.* Post-marketing surveillance of quinolones 1988–1990. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1991;10:384–5.
42. *Lutz H, Lenarz T, Götz R.* Ototoxicity of gyrase antagonist ciprofloxacin? U: Ciges M, Campos A, ur. Adv Otorhinolaryngology. Vol 45. Basel: Karger; 1990, str. 175–180.
43. *Bagger-Sjöbäck D, Lundman L, Nilsson-Ehle I.* Ciprofloxacine and the Inner Ear – A Morphological and Round Window Membrane Permeability Study. ORL J Otorhinolaryngol Related Spec 1992;54(1):5–9.
44. *Amoroso C, Vindigni MR, Aimoni C.* A case of temporal arteritis presenting with sensorineural hearing loss. Recenti Prog Med 2001;92(12): 751–753.
45. *Becvarovski Z, Kartush JM, Bojrab DI.* Intratympanic ciprofloxacin and the human labyrinthine sampling model. Laryngoscope 2002;112 (4):686–8.
46. *Schwartz MT, Calvert JF.* Potential neurologic toxicity related to ciprofloxacin. Drug Intell Clin Pharm 1990;24:138–40.
47. *Norrby SR, Lietmann PS.* Safety and tolerability of fluoroquinolones. Drugs 1993;45(Suppl 3):59–64.
48. *Christ W, Lehnert T.* Toxicity of the quinolones. U: Siporin C, Heifetz CL, Domagala JM, ur. The new generation of quinolones. New York: Marcel Dekker; 1990, str. 165–187.
49. *Grepafloxacin clinical investigators brochure.* Greenford: Glaxo Wellcome Research and Development; 1996.
50. *Jaillon P, Morganroth J, Brump I, Talbot G and the Sparfloxacin Safety Group.* Overview of electrocardiographic and cardiovascular safety data for sparfloxacin. J Antimicrob Chemother 1996;37(Suppl.A): S161–S167.
51. *Ball P.* Quinolone-induced QT interval prolongation: A not-so-unexpected class effect. J Antimicrob Chemother 2000;45:557–9.
52. *Scholar E M.* Fluoroquinolones: Past, Present and Future of a Novel Group of Antibacterial Agents. Am J Pharmac Educ 2003;66:164–72.
53. *Hayem G, Petit PX, Le Vacher M, Gauden C, Kahr M.*-F, Pocidalo J.-J. Cytofluorometric analysis of chondrotoxicity of fluoroquinolone antimicrobial agents. Antimicrob Agents Chemother 1994;38:243–7.
54. *Thuong-Guyot M, Domakle O, Pocidalo J.*-J, Hayem G. Effects of fluoroquinolones on cultured articular chondrocytes flow cytometric analysis of free radical production. J Pharmacol Exp Ther 1994;271:1544–9.
55. *Gough AW, Kasal OB, Sigler RE, Baragi V.* Quinolone arthropathy – acute toxicity to immature cartilage. Toxicol Pathol 1992;20:436–49.
56. *Forster C, Kociok K, Shakibaei M i sur.* Integrins on joint cartilage chondrocytes and alterations by magnesium deficiency in immature rats. Arch Toxicol 1996;70:261–70.
57. *Saez-Llorens X, McCoig C, Feris J i sur.* Trovan meningitis Study Group. Pediatr Infect Dis 2002;21(1):14–22.
58. *Mehlhorn AJ, Brown DA.* Safety concern with fluoroquinolones. Ann Pharmacother 2007;41:1859–66.
59. *Sode J, Obel N, Hallas J, Lassen A.* Use of fluoroquinolones and risk of Achilles tendon rupture; a population-based cohort study. Eur J Clin Pharmacol 2007;63:499–503.
60. *Rubinstein E.* History of quinolones and their side effects. Chemotherapy 2001;47:44–8.
61. *Sachs B, Riegel S, Seebeck J i sur.* Fluoroquinolone-associated anaphylaxis in spontaneous adverse drug reaction reports in Germany: differences in reporting rates between individual fluoroquinolones and occurrence after first-ever use. Drug Saf 2006;29:1087–100.

62. *Vassileva SG, Mateev G, Parish LC.* Antimicrobial photosensitive reactions. Arch Int Med 1998;158:1993–2000.
63. *Takayama S, Hirohashi M, Kato M, Shimada H.* Toxicity of quinolone antibacterial agents. J Toxicol Environ Health 1995;45:1–45.
64. *Rietbrock N, Staib AH.* Gyrase-Hemmer: unerwünschte zentralnervöse Wirkungen. Dtsch Med Wochenschr 1987;112:201.
65. *Sanders CC, Sanders Jr WE, Goering RV.* Overview of preclinical studies with ciprofloxacin. Am J Med 1987;82(Suppl 4A):2–11.
66. *Campoli-Richards DM, Monk JP, Price A, Benfield P, Todd PA, Ward A.* Ciprofloxacin. Drugs 1988;35:373–447.
67. *Marchese AL, Slana VS, Holmes EW, Jay WM.* Toxicity and pharmacokinetics of ciprofloxacin. J Ocular Pharmac 1993;9(1):69–76.
68. *Riecke K, Stahlmann R.* Test systems to identify reproductive toxicants. Andrologia 2000;32:209–18.
69. *Schluter G.* Ciprofloxacin: Toxicologic evaluation of additional safety data. Am J Med 1989;87(Suppl 5A):S37–S39.
70. *Douglas RW for SOGC Genetics Committee and Money DM for SOGC Infectious Committee.* Principles of human teratology: drug, chemical, and infectious exposure. J Obstet Gynaecol Can 2007;29(11):911–7.
71. *Wolfson JS.* Quinolone antimicrobial agents adverse effects and bacterial resistance. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1989;8:1080–92.
72. *Paton JH, Reeves DS.* Clinical features and management of adverse effects of quinolone antibacterials. Drug Safety 1991;6:8–27.
73. *Blum MD, Graham DJ, McCloskey CA.* Temafloxacin syndrome. Review of 95 cases. Clin Infect Dis 1994;18:946–50.
74. *Christ W.* Central nervous system toxicity of quinolones: Human and animal findings. J Antimicrob Chemother 1990;26 (Suppl.B):219–25.
75. *Ganz NM.* Quinolones: their use in geriatric infections. Geriatrics 1988;43:41–7.
76. *Boerema J, Boll B, Muytjens H, Branolte J.* Efficacy and safety of ciprofloxacin (Bay O 9867) in the treatment of patients with complicated urinary tract infections. J Antimicrob Chemother 1985;16:211–7.
77. *Azar S, Ramjiani A, van Gerpen JA.* Ciprofloxacin-induced chorea. Movement disorders 2005(4):513–4.
78. *Altés J, Gascó J, de Antonio J, Salas A, Villalonga C.* Ciprofloxacin and delirium (Letter). Ann Intern Med 1989;110:170–1.
79. *Fernandez-Torre JL.* Levofloxacin-induced delirium. Diagnostic considerations. Clin Neurol Neurosurg 2006;108(6):614.
80. *Thomas RJ, Reagan DR.* Association of a Tourette-like syndrome with ofloxacin. Ann Pharmacother 1996;30:138–41.
81. *Rosolen A, Drigo P, Zanesco L.* Acute hemiparesis associated with ciprofloxacin. Br Med J 1994;309:1411.
82. *MacLeod W.* Case report: severe neurologic reaction to ciprofloxacin. Can Fam Phys 2001;47:553–5.
83. *Moris G, Garcia-Monco JC.* The challenge of drug-induced aseptic meningitis. Arch Intern Med 1999;159:1185–94.
84. *Gallelli L, Del Negros, Naty S i sur.* Levofloxacin-induced taste perversion, blurred vision and dyspnoea in a young woman. Clin Drug Invest 2004;24:487–9.
85. *Anastasio GD, Menscer D, Little JM Jr.* Norfloxacin and seizures. Ann Intern Med 1988;108:169–70.
86. *Slavich I, Gleffe RF, Haas EI.* Grand mal epileptic seizures during ciprofloxacin therapy. J Am Med Assoc 1989;261:558–9.
87. *O'Mahony MS, FitzGerald MX.* Cystic fibrosis and seizures. Lancet 1991;338(8761):259.
88. *Corrado ML, Struble WE, Peter C, Hoagland V, Sabbaj J.* Norfloxacin: Review of safety studies. Am J Med 1987;82(Suppl. 6B):22–6.
89. *Patterson R.* Quinolone toxicity: methods of assessment. Am J Med 1991;91(Suppl 6A):35–7.
90. *Bader MB.* Role of ciprofloxacin in fatal seizures. Chest 1992;101: 883–4.
91. *Lucet I-C, Tilly H, Lerebours G, Gres I-I, Piguet H.* Neurological toxicity related to pefloxacin. J Antimicrob Chemother 1988;21:811–2.
92. *Zenut-Leaud M, Deffond D, Cros E, Fialip J, Dordain G, Lavarenne J.* En cours de traitement ou à l' arrêt...les accidents convulsifs lies aux medicaments. A propos de 70 observations. Therapie 1994;49(5):439–42.
93. *Committee on safety of medicines.* Convulsions due to quinolone antimicrobial agents. Curr Probl 1991;32.
94. *Koussa SF, Chahine SL, Samaha EI, Riachi MA.* Generalized status epilepticus possibly induced by Gatifloxacine. Eur J Neurol 2006;13 (6):671–2.
95. *Quigley CA, Lederman JR.* Possible gatifloxacin-induced seizure. Ann Pharmacother 2004;38(2):235–7.
96. *Bird SB, Orr PG, Mazzola JL, Brush DE, Boyer EW.* Levofloxacin-related seizure activity in a patient with Alzheimer's disease: assessment of potential risk factors. J Clin Psychopharmacol 2005;25(3):287–8.
97. *Christie MJ, Wong K, Ting RH, Tam PY, Sikaneta TG.* Generalized seizure and toxic epidermal necrolysis following levofloxacin exposure. Am Pharmacother 2005;39(5):953–5.
98. *Lipman J, Gous AG, Mathivka LR i sur.* Ciprofloxacin pharmacokinetic profiles in pediatric sepsis: how much ciprofloxacin is enough? Intensive care med 2002;28(4):493–500.
99. *Orr CF, Rowe DB.* Eardrop attacks: seizures triggered by ciprofloxacin eardrops. Med J Aust 2003;178(7):343.
100. *Kisa C, Yildirim S G, Aydemir C, Cebeci S, Goka E.* Prolonged electroconvulsive therapy seizure in a patient taking ciprofloxacin. J ECT 2005;21(1):43–4.
101. *Thorsteinsson SB, Bergan T, Johannesson G, Thorsteinsson HS, Rohwedder R.* Tolerance of ciprofloxacin at injection site, systemic safety and effect on electroencephalogram. Chemotherapy 1987;33: 448–51.
102. *Minami S, Hattori R, Matsuda A.* Pharmacological properties and expected clinical role of an injectable new quinolone antibiotic, pazufloxacin mesilate. Nippon Yakurigaku Zasshi 2003;122(2):161–78.
103. *Fukuda H, Kawamura Y.* Drug interactions between nonsteroidal antiinflammatory drug and pazufloxacin mesilate, a new quinolone antibacterial agent for intravenous use: convulsions in mice after intravenous or intracerebroventricular administration. Jpn J Antibiot 2002;55 (3):270–280.
104. *Hantson Ph, Leonard F, Maloteaux JM, Mahieu P.* How epileptogenic are the recent antibiotics? Acta Clin Belg 1999;54:80–87.
105. *Wallace KL.* Antibiotic-induced convulsions. Crit Care Clin 1997;13: 741–62.
106. *Tsuji A, Sato H, Kume Y i sur.* Inhibitory effects of quinolone antibacterial agents on gamma-aminobutyric acid binding to receptor sites in rat brain membranes. Antimicrob Agents Chemother 1988;32:190–4.
107. *Unseld E, Ziegler G, Gemeinhardt A, Janssen U, Klotz U.* Possible interaction of fluoroquinolones with the benzodiazepine-GABAA-receptor complex. Br J Clin Pharmacol 1990;30(1):63–70.
108. *Schmuck G, Schurmann A, Schluter G.* Determination of the excitatory potencies of fluoroquinolones in the central nervous system by an in vitro model. Antimicrob Agents Chemother 1998;42(7):1831–6.
109. *Tanaka K, Nozaki M, Tanba M, Turumi S.* Convulsion induced by new-quinolones and anti-inflammatory agents (III): neurotoxicity of new-quinolones. Folia Pharmacol Jpn 1991;97:31–5.
110. *Williams PD, Helton DR.* The proconvulsive activity of quinolone antibiotics in an animal model. Toxicol Lett 1991;58:23–8.
111. *Nakamura M, Abe S, Goto Y, Chishaki A, Akazawa K, Kato M.* In vivo assessment of prevention of white-noise-induced seizure in magnesium-deficient rats by N-methyl-D-aspartate receptor blockers. Epilepsy Res 1994;17:249–56.
112. *Dimpfel W, Spuler M, Dalhoff A, Hofmann W, Schluler G.* Hippocampal activity in the presence of quinolones and fenbufen – in vitro. Antimicrob Agents Chemother 1991;35(6):1142–6.
113. *Flor S, Guay DRP, Opsah JA, Tack LK, Matzke GR.* Effects of magnesium-aluminum hydroxide and calcium carbonate antacids on bioavailability of ofloxacin. Antimicrob Agents Chemother 1990;34: 2436–8.
114. *Frost RW, Carlson JD, Dietz AJ Jr, Heyd A, Lettieri JT.* Ciprofloxacin pharmacokinetics after a standard or high-fat/high-calcium breakfast. J Clin Pharmacol 1989;29(10):953–5.
115. *Halliwell RF, Davey PG, Lambert JJ.* Antagonism of GABAA receptors by 4-quinolones. J Antimicrob Chemother 1993;31:457–62.
116. *Hori S, Kizu J, Kawamura M.* Effects of anti-inflammatory drugs on convulsant activity of quinolones: a comparative study of drug interaction between quinolones and anti-inflammatory drugs. J Infect Chemother 2003;9(4):314–20.
117. *Akahane K, Tsutomi Y, Kimura Y, Kitano Y.* Levofloxacin, an optical isomer of ofloxacin, has attenuated epileptogenic activity in mice and inhibitory potency in GABA receptor binding. Chemother 1994;40: 412–7.
118. *Segev S, Rehavi M, Rubinstein E.* Quinolones, theophylline and diclofenac interactions with the γ-aminobutyric acid receptor. Antimicrob Agents Chemother 1988;32 (11):1624–6.
119. *Christ W, Gindler K, Gruene S i sur.* Interactions of quinolones with opioids and Fenbufen, a nonsteroidal anti-inflammatory drug: involvement of dopaminergic transmission. Rev Infect Dis 1989;11(Suppl 5):S1393–S1394.
120. *Akaike N, Shirasaki T, Yakushiji T.* Quinolones and Fenbufen interact with GABAA receptor in dissociated hippocampal cells of rat. J Neurophysiol 1991;66:497–504.
121. *Stein Gary E.* Drug interactions with fluoroquinolones. Am J Med 1991;91(6A):S81–S86.
122. *Rollo FJ, Vinge E.* Neurologic adverse effects during concomitant treatment with ciprofloxacin, NSAIDs and cloroquine: possible drug interaction. Ann Pharmacother 1993;27:1058–9.
123. *Yamamoto K, Naitoh Y, Inove Y i sur.* Seizure discharges induced by the combination of a new quinoline carboxylic acid antimicrobial drugs and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Chemotherapy (Japan) 1988;36(Suppl.2):300–24.
124. *Hori S, Shimada J, Saito A i sur.* Comparison of the inhibitory effects of new quinolones on gamma-aminobutyric acid receptor binding in the presence of anti-inflammatory drugs. Rev Infect Dis 1989;11(Suppl 5):S1397–S1398.

125. *Shrivastava MP, Makde SD, Paranjpe BD.* Interaction of ciprofloxacin with diclofenac and paracetamol in relation to its epileptogenic effect. Indian J Physiol Pharmacol 1997;41(2):164–166.
126. *Zhang LR, Li XT, Tang WL, Wang YM, Cheng NN, Chen BY.* Changes in brain interleukin-1β following the coadministration of norfloxacin with biphenylacetic acid in rats. Eur J Pharmacol 2006;543(1–3):21–6.
127. *Wijnands WJ, van Herwaarden CL, Vree TB.* Enoxacin raises plasma theophylline concentrations. Lancet 1984 2;(8394):108–9.
128. *Maesen FP, Teengs JP, Baur C, Davies BI.* Quinolones and raised plasma concentrations of theophyline. Lancet 1984;2(8401):530.
129. *Wijnands WJA, Vree TB, Baars AM, van Herwaarden CLA.* Steady-state kinetics of the quinolone derivates ofloxacin, enoxacin, ciprofloxacin and pefloxacin during maintenance treatment with Theophylline. Drugs 1987;34(Suppl.1):159–169.
130. *Janknegt R.* Fluoroquinolones. Adverse reactions during clinical trials and postmarketing surveillance. Pharm Weekbl 1989;11:124–7.
131. *Janknegt R.* Drug interactions with quinolones. J Antimicrob Chemother 1990;26(Suppl.D):7–29.
132. *Toon S, Hopkins K J, Garstang F M, Aarons L, Sedman A, Rowland M.* Enoxacin-warfarin interaction: Pharmacokinetic and stereochemical aspects. Clin Pharmacol Ther 1987;42:33–41.
133. *Von Rosenstiel N, Adam D.* Quinolone antibacterials. An update of their pharmacology and therapeutic use. Drugs 1994;47:872–901.
134. *Stahlmann R.* Safety profile of the quinolones. J Antimicrob Chemother 1990;26(Suppl D):31–44.
135. *Jick SS, Jick H, Dean AD.* A follow-up safety study of ciprofloxacin users. Pharmacotherapy 1993;13:461–464.

* * *

Vijesti
News

HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR
HRVATSKO DRUŠTVO ZA ATEROSKLEROZU

organizira

SEDMI HRVATSKI KONGRES O ATEROSKLEROZI
s međunarodnim sudjelovanjem

u Malom Lošinju, hotel Aurora od 13. do 16. svibnja 2009. 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
– Zatajivanje srca
– Angiografija, ultrazvuk, CT, MR u procjeni ateroskleroze
– Nuklearna kardiologija
– Perkutana angioplastika, stentovi i td.
– Antiagregacijsko i trombolitičko liječenje
– Kirurško liječenje ateroskleroze koronarnih arterija
– Kirurško liječenje ateroskleroze perifernih žila
– Ateroskleroza i cerebrovaskularna bolest

Krajnji rok za primitak sažetaka je 15. ožujak 2009. 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 fax. 01-48-47-606
e-mail: top-tours@zg.t-com.hr

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

Pregled
Review

SINDROM MIŠIĆA ILIOPSOASA. FUNKCIONALNI POREMEĆAJI: SKRAĆENJE, SPAZAM I SLABOST STRUKTURNO NEPROMIJENJENOG MIŠIĆA

ILIOPSOAS MUSCLE SYNDROME. FUNCTIONAL DISORDERS: SHORTENING, SPASM AND WEAKNESS OF A STRUCTURALLY UNCHANGED MUSCLE

VJEKOSLAV GRGIĆ*

Deskriptori: Slabinski mišići; Spazam – etiologija; Mišićna slabost – etiologija; Mišićne bolesti – dijagnostika

Sažetak. Funkcionalni (neorganski) poremećaji mišića iliopsoasa (MIP), tj. skraćenje, spazam i slabost strukturno nepromijenjenog MIP-a, mogu se očitovati trbušnim i/ili zdjeličnim bolima, bolima u području torakolumbalne (ThL) i lumbosakralne (LS) kralježnice, sakroilijakalnog (SI) zgloba, kuka, prepone i prednjeg dijela bedra na strani zahvaćenog mišića, kao i smetnjama hoda (sindrom mišića iliopsoasa). Kliničkim pregledom MIP-a, koji obuhvaća transabdominalnu palpaciju, testove istezanja i testove snage, mogu se dijagnosticirati patološke tvorbe, skraćenje, bolni spazam, slabost i osjetljivost tetive tog mišića. MIP je, kao i drugi posturalni mišići, sklon skraćenju. Slabost MIP-a može biti posljedica oštećenja lumbalnog pleksusa ili femoralnog živca koji oživčavaju MIP te posljedica organskih bolesti MIP-a. Bolni podražaji iz somatskih i visceralnih struktura koje oživčavaju korjenovi Th12-L4, od kojih potječe i segmentna inervacija MIP-a, mogu izazvati refleksni spazam MIP-a. Bolni spazam MIP-a uzrokovan poremećajima ThL i LS kralježnice, SI zgloba i kuka, može oponašati bolesti trbušnih i zdjeličnih organa. U diferencijalnoj dijagnozi bolnog spazma MIP-a na prvome mjestu treba razmotriti organske bolesti tog mišića koje mogu rezultirati spazmom (apsces, hematom, tumor, metastaza), te bolesti trbušnih i zdjeličnih organa koje mogu izazvati refleksni spazam MIP-a. Funkcionalni poremećaji MIP-a, koji nisu rijetki, često se previde tijekom kliničkog pregleda bolesnika. Razlozi previda tih poremećaja jesu: 1. nespecifična i varijabilna klinička slika kojom se funkcionalni poremećaji MIP-a prezentiraju, 2. funkcionalni poremećaji MIP-a zanemareno su izvorište boli, 3. nedostupnost MIP-a inspekciji, 4. nepoznavanje tehnika pregleda MIP-a i 5. funkcionalni poremećaji MIP-a ne mogu se otkriti radiološkim pretragama trbuha. S terapijskoga gledišta važno je prepoznati funkcionalne poremećaje MIP-a budući da ti poremećaji reagiraju vrlo dobro na odgovarajuću terapiju. U članku su opisane etiopatogeneza, klinička slika, dijagnoza, diferencijalna dijagnoza i terapija funkcionalnih poremećaja MIP-a.

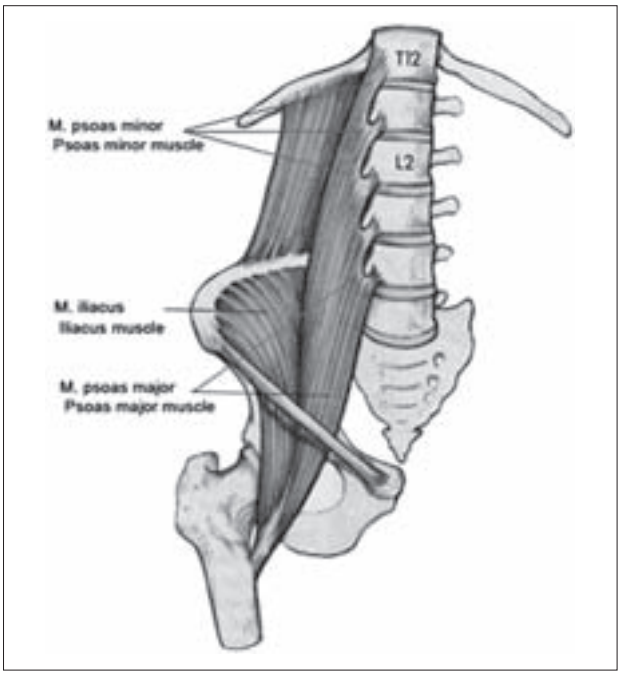
Descriptors: Psoas muscles; Spasm – etiology; Muscle weakness – etiology; Muscular diseases – diagnosis

Summary. Functional (non-organic) disorders of the iliopsoas muscle (IPM), i.e. the shortening, spasm and weakness of the structurally unchanged IPM, can be manifested as abdominal and/or pelvic pain, pain in areas of the thoracolumbar (ThL) and lumbosacral (LS) spine, sacroiliac (SI) joint, hip, groin and anterior thigh on the side of the affected muscle as well as gait disturbances (iliopsoas muscle syndrome). By clinical examination of the IPM, including the transabdominal palpation, stretch and strength tests, pathological masses, shortening, painful spasm, weakness and tendon tenderness of that muscle can be diagnosed. The IPM is, like other postural muscles, inclined to shortening. The weakness of the IPM can be a consequence of the lesion of the lumbar plexus or femoral nerve that innervate the IPM, as well as a consequence of certain organic diseases of the IPM. Painful stimuli coming from somatic and visceral structures that are innervated from Th12-L4 nerve roots, from which the IPM segmental innervation also originates, can cause a reflex spasm of the IPM. A painful spasm of the IPM caused by disorders of the ThL and LS spine, SI and hip joint, can mimic diseases of the abdominal and pelvic organs. In the differential diagnosis of the IPM painful spasm, organic diseases of that muscle should be considered foremost (abscess, hematoma, tumor, metastase), as they can result in spasm, and the diseases of the abdominal and pelvic organs that can cause an IPM reflex spasm. The IPM functional disorders, which are not rare, are often overlooked during a clinical examination of a patient. Reasons for overlooking these disorders are: 1) a nonspecific and variable clinical picture presenting the IPM functional disorders, 2) the IPM functional disorders are a neglected source of pain, 3) the inaccessibility of the IPM for inspection, 4) the lack of knowledge of the IPM examination techniques and 5) the IPM functional disorders cannot be discovered by radiological examinations of the abdomen. From a therapeutic point of view, it is important to recognise the IPM functional disorders since these disorders respond very well to appropriate therapy. Etiopathogenesis, clinical picture, diagnosis, differential diagnosis and therapy of the IPM functional disorders are described in the article.

Liječ Vjesn 2009;131:81–86

Funkcionalni (neorganski) poremećaji mišića iliopsoasa (MIP), tj. skraćenje, spazam i slabost strukturno nepromijenjenog MIP-a, mogu se očitovati trbušnim i/ili zdjeličnim bolima, bolima u području torakolumbalne (ThL) i

* **Privatna liječnička ordinacija** (Vjekoslav Grgić, dr. med.)
Adresa za dopisivanje: Dr. V Grgić, Privatna liječnička ordinacija, Bosanska 10, 10000 Zagreb, e-mail: vjekoslav.grgic@zg.t-com.hr
Primljeno 29. svibnja 2008., prihvaćeno 31. prosinca 2008.



Slika 1. *Dijagram prikazuje anatomiju m. iliopsoasa*
Figure 1. *Diagram illustrates anatomy of the iliopsoas muscle*

lumbosakralne (LS) kralježnice, sakroilijakalnog (SI) zgloba, kuka, prepone i prednjeg dijela bedra na strani zahvaćenog mišića (predilekcijska bolna područja), kao i smetnjama hoda (sindrom mišića iliopsoasa).[1–5] MIP se sastoji od m. psoas majora, m. psoas minora i m. iliacusa (slika 1).[5–7] M. psoas major, koji polazi s poprečnih nastavaka kralježaka Th12 i L1-L5, teče kroz retroperitonealni prostor abdomena paravertebralno duž lumbalne kralježnice.[5–7] M. psoas minor polazi s trupa kralježaka Th12 i L1, a m. iliacus s krila ilijačne kosti. U razini kralježaka L5-S2 m. psoas major i m. iliacus stapaju se u MIP koji prolazi ispod ingvinalnog ligamenta i hvata se za mali trohanter femura.[7] MIP je fleksor natkoljenice i trupa, djelomični vanjski rotator natkoljenice te lateralni fleksor trupa.[3,5] MIP je stabilizator lumbalne kralježnice, zdjelice i kuka.[8–10] Taj snažni posturalni mišić stalno balansira držanje tijela tijekom sjedenja, stajanja i hoda.[3,4] Funkcionalni poremećaji MIP-a, koji nisu rijetki,[1–3,5] bitno utječu na funkciju agonista i antagonista tog mišića te na pokretljivost lumbalne kralježnice, SI zgloba i kuka, kao i na biomehaniku hoda.[3,5,11] Kliničkim pregledom MIP-a, koji obuhvaća transabdominalnu palpaciju, testove istezanja i testove snage, mogu se dijagnosticirati patološke tvorbe, skraćenje, bolni spazam, slabost i osjetljivost tetive MIP-a.[1,3,5,6] Bolni spazam MIP-a uzrokovan poremećajima ThL i LS kralježnice, SI zgloba i kuka, može prouzročiti dijagnostičke i terapijske teškoće budući da se često prezentira trbušnim bolima[1,5] koje se ne mogu objasniti uobičajenim pretragama trbuha.[2,5,7,12,13] Naime, radiološke pretrage trbuha (ultrazvuk, CT, MRI), koje otkrivaju organske poremećaje MIP-a (hematom, apsces, tumor, metastaza i dr.),[7,12,14–23] ne mogu otkriti spazam MIP-a uzrokovan ekstraabdominalnim poremećajima budući da je riječ o refleksnom bolnom grču strukturno nepromijenjenog MIP-a.[1,5,7] Stoga je klinički pregled MIP-a od osobite važnosti u bolesnika s nejasnom etiologijom trbušne i/ili zdjelične boli.[5] Osim toga, klinički pregled MIP-a važan je i u bolesnika s bolima u području križa, kuka, prepone i prednjeg dijela bedra budući da funkcionalni poremećaji MIP-a mogu biti primaran uzrok boli u tim područjima ili jedan od mogućih uzroka boli.[1–3,5] Klinički pregled MIP-a nije se ustalio kao dio rutinskoga fizijatrijskog pregleda[24] te se funkcionalni poremećaji MIP-a često previde tijekom kliničkog pregleda bolesnika.[1,3,24] Cilj je ovoga članka opisati etiopatogenezu, kliničku sliku, dijagnozu, diferencijalnu dijagnozu i terapiju funkcionalnih poremećaja MIP-a.

Etiopatogeneza i klinička slika

Skraćenje MIP-a

MIP je, kao i drugi posturalni mišići, sklon skraćenju.[3–5] U funkciji održavanja uspravnog položaja tijela taj je mišić pretežito kontrahiran, tj. u skraćenu položaju, što pridonosi skraćenju njegovih struktura.[3,4] MIP je vrlo aktivan mišić tijekom sjedenja, stajanja i hoda te u brojnim svakodnevnim i sportskim aktivnostima (trčanje, skokovi, nogomet, rukomet, odbojka, golf, tenis i dr.).[3,4] Tijekom hoda MIP odiže natkoljenicu i sprječava hiperekstenziju kuka. Sudjeluje u fleksiji i rotaciji trupa, podizanju noge iz ležećeg i sjedećeg položaja te podizanju trupa iz ležećeg položaja.[3] Sjedilački način života i općenito nedostatno istezanje MIP-a u aktivnostima svakodnevnog života pridonose skraćenju njegovih struktura.[3,4] Programi vježbanja s naglaskom na vježbe jačanja mišića mogu rezultirati hipertrofijom i skraćenjem MIP-a.[3] Kronično statičko-dinamičko preopterećenje MIP-a (dizanje i nošenje tereta; poslovi u prignutom položaju; poslovi u položaju klečanja i čučanja) može rezultirati skraćenjem.[1] S druge strane, i prolongirano ležanje u krevetu može uzrokovati skraćenje MIP-a.[25] U prospektivnoj MR studiji ispitan je utjecaj 8-tjednog ležanja na zdjelične i lumbalne mišiće u zdravih dobrovoljaca.[25] Zbog skraćenja MIP-a povećao se promjer tog mišića u transverzalnim MR slikama u odnosu na početni promjer. Nakon 28 dana normalnih aktivnosti promjer MIP-a vratio se na početno stanje (reverzibilno skraćenje).[25] Skraćenje MIP-a može biti posljedica spavanja u fetalnom položaju te posljedica slabosti trbušnih i slabinskih mišića (skraćen MIP kompenzira slabost tih mišića).[3] Statički poremećaji, tj. deformacije lumbalne kralježnice i zdjelice (nejednaka duljina nogu, skolioza, hiperlordoza, kosa zdjelica), kao i kronične bolesti kukova i SI zglobova (artroza, aseptička nekroza, upala, ozljede i dr.) mogu uzrokovati spazam i skraćenje MIP-a.[3–5] Organski poremećaji MIP-a mogu također rezultirati skraćenjem njegovih struktura.[1,26,27] Posljedice skraćenja MIP-a jesu: povećana lumbalna lordoza, povećana inklinacija zdjelice, prekomjerno istezanje i slabost trbušne muskulature, skraćena ekstenzija kuka, povećano opterećenje struktura LS kralježnice, SI zglobova i kukova te agonista i antagonista MIP-a (agonisti: m. tensor fasciae latae, m. sartorius, m. pectineus, trbušni mišići; antagonisti: m. gluteus maximus, m. biceps femoris, m. semitendinosus, m. semimembranosus, m. erector spinae).[3–5] Povećano opterećenje LS kralježnice može rezultirati disfunkcijom i.v. zglobova (reverzibilna blokada pokreta)[5,28] koja se može očitovati lokalnim i/ili prenesenim bolima te brzim zamorom križa u svakodnevnim aktivnostima.[2,5,28,29] Skraćen MIP može biti primaran uzrok križobolje ili jedan od mogućih uzroka boli u križima (skraćen MIP + disfunkcija i.v. zglobova; skraćen MIP + disfunkcija SI zgloba; skraćen MIP + LS radikulopatija).[5] Bol uzrokovana skraćenjem MIP-a obično se javlja tijekom aktivnosti tog mišića (stajanje, hod, sportske aktivnosti, fizički poslovi), a nestaje u položajima u kojima je MIP neaktivan ili manje opterećen (sjedenje, ležanje).[3,4] Osim boli na

predilekcijskim mjestima, skraćenje MIP-a može se očitovati i smetnjama hoda, tj. šepanjem u sagitalnoj ravnini na strani skraćenog mišića (fleksijska kontraktura kuka).[1,24]

Spazam MIP-a

Spazam MIP-a, koji se najčešće manifestira trbušnim bolima te bolima u području križa i prepone, mogu izazvati patološki procesi koji zahvaćaju susjedne strukture i izravno pritišću MIP (tumori retroperitonealnih organa, aneurizma abdominalne aorte i dr.).[1,5] Spazam MIP-a može biti posljedica akutnog i kroničnog preopterećenja njegovih struktura (sportske aktivnosti; poslovi u položaju klečanja i čučanja; poslovi u vrtu).[1,30] Iznenadna snažna kontrakcija MIP-a (ispucavanje lopte: nogomet; ispružena noga + fiksirana natkoljenica kod golfa) može rezultirati bolnim spazmom.[1] Spazam MIP-a često je refleksnog podrijetla.[5] Naime, bolni podražaji iz somatskih i visceralnih struktura koje oživčavaju korjenovi Th12-L4, od kojih potječe i segmentna inervacija MIP-a,[6] mogu izazvati spazam MIP-a aktivacijom spinalnih motoričkih refleksa.[1,5] Akutne i kronične bolesti trbušnih i zdjeličnih organa često su popraćene refleksnim spazmom MIP-a (»psoas sign«).[1,5] Spazam MIP-a nerijetko je i ekstraabdominalnog podrijetla (bolesti Th i LS kralježnice, SI zglobova i kukova).[1,5] Antalgična skolioza i/ili antalgična antefleksija trupa u bolesnika s kompresivnom LS radikulopatijom najčešće je posljedica refleksnog spazma MIP-a.[3,5] Spazam psoasa karakterističan je za disfunkciju u razini ThL prijelaza, a spazam iliacusa za disfunkciju SI zgloba i segmenta L5-S1.[5] Disfunkcija i.v. zglobova u razini ThL prijelaza može prouzročiti dijagnostičke i terapijske teškoće. Naime, bol uzrokovana disfunkcijom u toj razini obično se osjeća niže od blokiranih segmenata, tj. u području križa i SI zgloba, a trbušna bol uzrokovana refleksnim spazmom MIP-a može zavarati da je posrijedi visceralna bolest (pseudovisceralna bol).[5,31] Bolni spazam iliacusa uzrokovan disfunkcijom SI zgloba i/ili segmenta L5-S1 može oponašati apendicitis ili adneksitis.[5] Spazam MIP-a mogu izazvati primarni i sekundarni organski poremećaji tog mišića koje treba prepoznati u najkraćem mogućem roku budući da neki od tih poremećaja mogu ugroziti i život bolesnika (npr. krvarenje u psoasu ili iliacusu).[32,33] Bol uzrokovana spazmom MIP-a pojačava se tijekom aktivnosti tog mišića, no ona je često značajna i u položajima u kojima je MIP neaktivan ili manje opterećen budući da spazam MIP-a perzistira i u rasteretnim položajima (sjedenje, ležanje) dok traje primaran uzrok njegova spazma.[5] Bol je osobito naglašena nakon duljeg sjedenja kad se bolesnik pokuša osoviti na noge (ustajanje uz pomoć ruku; otežani prvi koraci; otežano ispravljanje trupa).[1,4] Refleksni spazam MIP-a, koji je najčešće reverzibilnog karaktera, u nekih se bolesnika zadržava i nakon izlječenja primarnih poremećaja.[5] Ti bolesnici i dalje mogu osjećati boli u trbuhu te na mjestu polazišta i/ili hvatišta MIP-a. Dugotrajan spazam MIP-a može rezultirati pravim skraćenjem njegovih struktura.[5] Zbog iritacije lumbalnog pleksusa, koji je smješten između polazišta psoasa na kralježnici, u bolesnika sa spastičnim psoasom nisu rijetke parestezije u inervacijskom području femoralnog živca koji potječe od niti lumbalnog pleksusa.[32,34]

Slabost MIP-a

Slabost strukturno nepromijenjenog MIP-a može biti posljedica oštećenja korjenova Th12-L4 (ozljede i tumori kralježnice, hernija lumbalnog diska, stražnji osteofiti i dr.), od kojih potječe segmentna inervacija MIP-a, te posljedica oštećenja lumbalnog pleksusa ili femoralnog živca koji oživčavaju MIP.[5,35] Relativna slabost MIP-a česta je u bolesnika sa spastičnim ili skraćenim MIP-om.[1,3,5] Organske bolesti MIP-a (destruktivni procesi, miozitis, miopatija) mogu također rezultirati slabošću tog mišića.[36–38] Kod slabosti MIP-a otežane su brojne aktivnosti u kojima MIP sudjeluje (hod, ustajanje iz sjedećeg i ležećeg položaja, sportske aktivnosti).[3–5] Učestali padovi mogu biti posljedica slabosti MIP-a.[36] Slabost MIP-a često se očituje križoboljom.

Dijagnoza

Postavlja se na temelju anamneze, kliničke slike i kliničkog pregleda.[1–5,24,38,39] *Anamneza*. Važni podaci iz anamneze jesu: bol na predilekcijskim mjestima, ozljede lokomotornog sustava i/ili abdomena, bavljenje sportom (golf, nogomet, tenis), profesija (parketari, keramičari, fizički radnici), smetnje hoda (šepanje, učestali padovi).[1–5] S obzirom na nespecifičnu i varijabilnu kliničku sliku kojom se funkcionalni poremećaji MIP-a prezentiraju, u dijagnostici tih poremećaja najvažniji je klinički pregled. Klinički pregled obuhvaća: inspekciju bolesnika, transabdominalnu palpaciju psoasa i iliacusa te testove istezanja i testove snage.[1–6] *Inspekcija*. Valja obratiti pozornost na karakteristike hoda te na statičke poremećaje koji mogu rezultirati spazmom ili skraćenjem MIP-a. Šepanje u sagitalnoj ravnini karakteristično je za skraćen ili spastičan MIP.[1,24] *Palpacija psoasa.* Bolesnik leži na leđima ispruženih nogu (slika 2). Ispitivač postavi jagodice prstiju uz lateralni rub m. rectusa abdominis nešto ispod razine pupka i postupno prodire prema psoasu. Kada dosegne psoas, prstima kliže preko mišića od kaudalno prema kranijalno.[5] Potom postavi prste na središnji dio mišića i zamoli bolesnika da malo odigne ispruženu nogu. Elevacija noge (kontrakcija psoasa) uzrokuje značajno pojačanje boli kod spastičnog mišića, a popratni palpatorni nalaz vrlo je karakterističan (kobasičasto zadebljanje mišića).[5] Transabdominalnom palpacijom mogu se dijagnosticirati patološke tvorbe i bolni spazam psoasa.[5] Palpacija može biti otežana u pretilih osoba te u osoba krupne tjelesne građe. Bolni spazam iliacusa može se palpirati u dostupnom dijelu ilijačne jame.[5,6] Palpaciji je dostupno i hvatište MIP-a na femuru (tendinitis, ozljede tetive).[1,5] U bolesnika sa spastičnim MIP-om često se mogu palpirati okidačke (trigger) točke u trbušnoj muskulaturi te u susjednim mišićima (m. quadratus lumborum, m. piriformis, m. erector spinae, »hamstring« skupina, glutealni mišići).[3,5]



Slika 2. *Transabdominalna palpacija m. psoasa*
Figure 2. *Transabdominal palpation of the psoas muscle*



Slika 3. *Negativan Thomasov test*
Figure 3. *Negative Thomas test*



Slika 4. *Pozitivan Thomasov test (fleksijska kontraktura kuka)*
Figure 4. *Positive Thomas test (hip flexion contracture)*

Testovi istezanja. Opisano je više različitih testova istezanja MIP-a, no najčešće se rabi Thomasov test (slika 3. i 4). Bolesnik leži na leđima tako da je zdjelica pri kraju stola.[5] Noga na strani ispitivanog mišića visi preko ruba stola. Drugu nogu, savijenu u koljenu, bolesnik privuče prema tijelu i time izravna lumbalnu lordozu što je početni položaj za ispitivanje skraćenja ili spazma MIP-a. Normalno natkoljenica zatvara kut s horizontalnom ravninom od oko 20° koliko iznosi normalna ekstenzija u kuku (slika 3). U bolesnika sa skraćenim ili spastičnim MIP-om natkoljenica stoji iznad razine horizontalne ravnine (slika 4).[5] Ako je posrijedi kronično skraćenje MIP-a, ispitivač ne može povećati ekstenziju u kuku potiskom natkoljenice prema kaudalno (kruti otpor). Međutim, ako je posrijedi spazam MIP-a, ispitivač djelomično može povećati ekstenziju u kuku (mekši otpor) što je obično popraćeno pojačanjem boli.[5] *Testovi snage*. Isti početni položaj kao za Thomasov test može se iskoristiti i za ispitivanje snage MIP-a. Kod slabosti MIP-a otežana je ili neizvodiva aktivna elevacija viseće noge. Ako je aktivna elevacija noge moguća, ispitivač ispituje snagu MIP-a i pružanjem otpora (manualni mišićni test).[5] Kod sumnje na funkcionalne poremećaje MIP-a fizijatrijskim pregledom treba ispitati aktivnu i pasivnu pokretljivost kuka.[5,6,24] U bolesnika sa skraćenim ili spastičnim MIP-om ograničena je ekstenzija kuka, može biti ograničena i vanjska rotacija (artroza kuka: prvo je ograničena unutarnja rotacija).[5,24] Manualni funkcionalni pregled, kojim se mogu dijagnosticirati ograničenja pasivne pokretljivosti u malim zglobovima kralježnice i SI zglobovima,[5,28,40,41] važan je u bolesnika s funkcionalnim poremećajima MIP-a zbog učestalosti disfunkcije Th i LS kralježnice, kao i disfunkcije SI zglobova u tih bolesnika.[3–5] Funkcionalni poremećaji MIP-a ne mogu se otkriti radiološkim pretragama trbuha budući da je riječ o nestrukturnim poremećajima.[7,12,13]

Diferencijalna dijagnoza

U diferencijalnoj dijagnozi funkcionalnih poremećaja MIP-a valja razmotriti primarne i sekundarne organske poremećaje MIP-a koji mogu rezultirati spazmom, kontrakturom ili slabošću tog mišića (apsces, hematom, metastaza, tumor, tbc, HIV-infekcija, ozljede, miozitis osifikans, miopatija, trihineloza, bruceloza, hipertrofija u bodibildera).[42–54] Organski poremećaji MIP-a, osim boli na na predilekcijskim mjestima i smetnji hoda, mogu se prezentirati i drugim kliničkim znakovima i simptomima: opće loše stanje (hematom, tumor, metastaza, apsces), povišena tjelesna temperatura (apsces, tumor, bruceloza), hipotenzija i tahikardija (hematom), leukocitoza i ubrzana SE (apsces, tumor).[1, 5,33,47,50,54] Upalni, ekspanzivni i destruktivni procesi koji zahvaćaju susjedne strukture mogu se izravno proširiti na MIP.[1,7] MIP je u bliskim anatomskim odnosima s lumbalnom kralježnicom, m. quadratus lumborum, bubregom, ureterom, pankreasom, venom kavom inferior, trbušnom aortom, retroperitonealnim limfnim čvorovima, na desnoj strani s apendiksom, na lijevoj strani s debelim crijevom.[7] Apsces psoasa, koji može biti primarni ili sekundarni,[18,21,50,55] uobičajena je posljedica tuberkuloznog spondilitisa.[55] Apsces MIP-a može biti i posljedica crijevnih bolesti (Crohnova bolest, apendicitis, divertikulitis, tumori, metastaze) [21,56,57] te trihinoze ili bruceloze.[52,53] Apsces psoasa opisan je i u bolesnika zaraženih HIV-om.[56] Tumori i metastaze psoasa mogu izazvati kompresiju lumbalnog pleksusa (slabost noge, otežan hod, bol i parestezije u nozi).[16,26] Hematom psoasa može biti posljedica ozljede.[33,34] Spontani hematom psoasa i iliacusa opisan je u bolesnika na antikoagulantnoj terapiji te u bolesnika s hemofilijom.[34,37,48] Kronični ekspanzivni hematom psoasa kao i hipertrofija psoasa u bodibildera mogu oponašati tumore psoasa.[15,42,43] Organski poremećaji MIP-a mogu se otkriti radiološkim pretragama trbuha.[7,12,13,34]

Terapija

Primjenjuju se: lijekovi (neopioidni analgetici, nesteroidni antireumatici), fizikalna terapija (dijatermija, hidrotera-

pija), terapija okidačkih točaka (akupresura, akupunktura) i kineziterapija.[1–5] Ovisno o vrsti poremećaja, primjenjuju se različiti oblici kineziterapije (vježbe relaksacije, vježbe istezanja, vježbe jačanja).[1–5] Vježbe relaksacije i vježbe istezanja MIP-a olakšane su u toploj vodi (hidrokineziterapija). U bolesnika sa skraćenim MIP-om često su skraćeni lumbalni mišići i mišići »hamstring« skupine (m. gracilis, m. sartorius, m. biceps femoris), dok su trbušni i glutealni mišići u pravilu smanjene snage.[3–5] Stoga istodobno s vježbama istezanja skraćenog MIP-a valja tretirati i poremećaje tih mišića.[3–5] Važno je korigirati i statičke poremećaje koji mogu uzrokovati spazam ili skraćenje MIP-a (ortopedski ulošci, podložak pod kraću nogu, korektivne vježbe za skoliozu).[5] Bolesnici sa skraćenim MIP-om ne smiju spavati u fetalnom položaju.[3] Ako je posrijedi refleksni spazam MIP-a, važno je prepoznati i liječiti primarne uzroke spazma.[1,5] Bolni spazam MIP-a uzrokovan disfunkcijom ThL i LS kralježnice i/ili disfunkcijom SI zgloba obično popušta odmah nakon uspostave funkcije u blokiranim zglobovima (manipulacija; fizikalna terapija).[5] Postizometrijska relaksacija (PIR) učinkovita je metoda liječenja mišićnog spazma.[5] *PIR MIP-a*. Početni položaj isti je kao za Thomasov test. U svrhu relaksacije i istezanja spastičnog MIP-a rabi se facilitirajuće djelovanje faza disanja na povišen mišićni tonus, kao i djelovanje sile teže.[5] Tijekom udisaja bolesnik lagano odigne natkoljenicu i zadrži je u tom položaju desetak sekundi (faza izometrijske kontrakcije). Potom, u fazi izdisaja, pusti da noga slobodno visi preko ruba stola. U fazi postizometrijske relaksacije, koja traje 10 do 20 sekundi, MIP se isteže pod djelovanjem težine viseće noge. Postupak se ponavlja desetak puta, i to više puta na dan. Digitalna presija i/ili ubadanje iglama trigger točaka mogu rezultirati relaksacijom spastičnog MIP-a.[1–3,5] Kod slabosti MIP-a primjenjuju se vježbe jačanja.[3,5] Ako je slabost MIP-a uzrokovana oštećenjem živaca koji oživčavaju taj mišić, osim vježbi jačanja MIP-a važno je liječiti i poremećaje koji su doveli do oštećenja živčanih struktura (npr. različiti vertebralni poremećaji).[3,5,31,38,39]

Zaključak

Funkcionalni poremećaji MIP-a, koji nisu rijetki, često se previde tijekom kliničkog pregleda bolesnika. Razlozi previda tih poremećaja jesu: 1. nespecifična i varijabilna klinička slika kojom se funkcionalni poremećaji MIP-a prezentiraju, 2. funkcionalni poremećaji MIP-a zanemareno su izvorište boli, 3. nedostupnost MIP-a inspekciji, 4. nepoznavanje tehnika pregleda MIP-a i 5. funkcionalni poremećaji MIP-a ne mogu se otkriti radiološkim pretragama trbuha. S terapijskoga gledišta važno je prepoznati funkcionalne poremećaje MIP-a budući da ti poremećaji reagiraju vrlo dobro na odgovarajuću terapiju. Klinički pregled MIP-a trebao bi postati dio rutinskoga fizijatrijskog pregleda.

LITERATURA

1. *Rancont CM.* Chronic psoas syndrome caused by the inappropriate use of a heel lift. J Am Osteopath Assoc 2007;107(9):415–8.
2. *Ingber RS.* Iliopsoas myofascial dysfunction: a treatable cause of »failed« low back syndrome. Arch Phys Med Rehabil 1989;70(5):382–6.
3. *Hammer W.* The psoas syndrome. Dynamic Chiropractic 1992;10(3): 1–3.
4. *Hammer W.* Soft tissue. Iliopsoas. Dynamic Chiropractic 1995;23(24): 1–2.
5. *Lewit K.* Manuelle Medizin, 7. izd. Heidelberg-Leipzig: Johann Ambrosius Barth;1997, str. 294–335.
6. *Dvorak J, Dvorak V.* Manuelle Medizin, Diagnostik, 4. izd. Stuttgart-New York: Thieme; 1994, str. 296–9.
7. *Muttarak M, Wilfred CG.* CT of unusual iliopsoas compartment lesions. RadioGraphics 2000;20:53–66.
8. *Tyson AD.* The hip flexor's role in pelvic stability during abdominal exercises. Strength Cond 2000;22:57–8.
9. *Santaguida PL, McGill SM.* The psoas major muscle: a three-dimensional geometric study. J Biomech 1995;28:339–45.
10. *Andersson E.* The role of the psoas and iliacus muscles for stability and movement of the lumbar spine, pelvis and hip. Scand J Med Sci Sports 1995;5:10–16.
11. *Janevic J, Ashton-Miller JA, Schultz AB.* Large compressive pre-loads decrease lumbar motion segment flexibility. J Orthop Res 1991;19:228–36.
12. *Lee JK, Hlazer HS.* Psoas muscle disorders: MR imaging. Radiology 1986;160:683–7.
13. *Krnić A.* Radiološke metode pregleda abdomena. Vaše Zdravlje (Oktal Pharma) 2007;52:92–3.
14. *D'Silva KJ, Dwivedi AJ, Barnwell JM.* Schwannoma of the psoas major muscle presenting with abdominal and back pain. Dig Dis Sci 2003;48 (8):1619–21.
15. *Yamasaki T, Shirahase T, Hashimura T.* Chronic expanding hematoma in the psoas muscle. Int J Urol 2005;12(12):1063–5.
16. *Agar M, Broadbent A, Chye R.* The management of malignant psoas syndrome: case report and literature review. J Pain Symptom Manage 2004;28(3):282–93.
17. *Nabi G, Dogra PN, Pradeep H.* Psoas abscess-like metastasis from transitional cell carcinoma of urinary bladder. Indian J Cancer 2002;39 (2):78–80.
18. *Masso-Misse P, Yao GS, Essomba A, Moukouri M i sur.* Primary abscess of the psoas. A common disease in tropical countries. Apropos of 87 cases. J Chir (Paris) 1994;131(4):201–4.
19. *Masters JG, Cumming JA, Jennings P.* Psoas abscess secondary to metastases from transitional cell carcinoma of the bladder. Br J Urol 1996; 77(1):155–6.
20. *Taira H, Ishii T, Inove Y, Hiratsuka Y.* Solitary psoas muscle metastasis after radical nephrectomy for renal cell carcinoma. Int J Urol 2005;12 (1):96–7.
21. *Van den Berge M, de Marie S, Kuipers T, Yansz AR, Bravenboer B.* Psoas abscess: report of a series and review of the literature. Neth J Med 2005;63(10):413–6.
22. *Wu MH, Wu YM, Lee PH.* The psoas muscle as an unusual site for metastasis of hepatocellular carcinoma: report of a case. Surg Today 2006; 36(3):280–2.
23. *Belgith M, Ben Brahim M, Jouini R, Boudhina N, Mekki M, Nouri A.* Psoas abscess in children based on a series of 18 cases. Progr Urol 2003;13(6):1372–5.
24. *Jajić I.* Fizijatrijsko-reumatološka propedeutika. Zagreb: Medicinska naklada; 1994, str. 185–201.
25. *Hides JA, Belavy DL, Stanton W i sur.* Magnetic resonance imaging assessment of trunk muscles during prolonged bed rest. Spine 2007; 32(15):1687–92.
26. *Stevens MJ, Gonet YM.* Malignant psoas syndrome: recognition of an oncologic entity. Australes Radiol 1990;34(2):150–4.
27. *Sirvanci M, Ganiyusufoglu AK, Karaman K, Tezer M, Hamzaoglu A.* Myositis ossificans of psoas muscle: magnetic resonance imaging findings. Acta Radiol 2004;45(5):523–5.
28. *Grgić V.* Manualna medicina. U: Bobinac-Georgievski A, ur. Fizikalna medicina i rehabilitacija u Hrvatskoj, Zagreb: Naklada Fran; 2000, str. 235–276.
29. *Grgić V.* Pseudoradikularni sindromi. Fiz Med Rehabil 1998;15(3–4): 3–10.
30. *James T.* Hypertonicity of the iliopsoas muscle. J Myother 2002;1:1–6.
31. *Maigne R.* Low back pain of thoracolumbar origin. Arch Phys Med Rehabil 1980;61(9):389–95.
32. *Balkan C, Kavakli K, Karapinar D.* Iliopsoas haemorrhage in patients with haemophilia: results from one centre. Haemophilia 2005;11(5): 463–7.
33. *Samaga BL, Nagaray MV.* Abdominal pain after trauma in young man. Postgrad Med J 2001;77:602–3.
34. *Marquardt G, Barduzal O, Angles S, Leheta F, Seifert V.* Spontaneous haematoma of the iliac psoas muscle: a case report and review of the literature. Arch Orthop Trauma Surg 2002;122(2):109–11.
35. *Cedoz ME, Larbre JP, Lequin C, Fisher C, Fisher G, Liorca G.* Upper lumbar disk herniations. Rev Rheum Engl Ed 1996;63(6):421–6.
36. *Devetag Chalaupka F.* Acute iliopsoas and adductor brevis abscesses presenting with proximal leg muscle weakness. Neurol Sci 2006;27(2): 125–8.
37. *Laban MM.* Atrophy and clinical weakness of the iliopsoas muscle: a manifestation of hip osteoarthritis. Am J Phys Med Rehabil 2006;85 (7):629.
38. *Rosset P, Mir A, Wassmer FA.* Anticoagulants and psoas hematoma. Helv Chir Acta 1991;58(1–2):167–8.
39. *Jorgensen LS, Fossgreen J.* Back pain and spinal pathology in patients with functional upper abdominal pain. Scand J Gastroenterol 1990;25 (12):1235–41.

40. *Grgić V.* Disfunkcija sakroilijakalnog zgloba: klinička slika, dijagnostika i manualna terapija. Liječ Vjesn 2005;127:30–5.
41. *Grgić V.* Test pasivne pokretljivosti ilijuma-pouzdan »screening« test za sakroilijakalne zglobova. Fiz Med Rehabil 2002;19(3–4):115–34.
42. *Zeiss J, Smith PR, Taha AM.* Iliopsoas hypertrophy mimicking acute abdomen in a bodybuilder. Gastrointest Radiol 1987;12(4):340–2.
43. *Chuang CC, Tsai MC, Chen WC, Wang SM, Yu CY.* Psoas hypertrophy mimicking retroperitoneal tumor in a child with abdominal pain. Am J Emerg Med 2004;22(3):229–31.
44. *Marqulies DR, Teng FW.* Psoas muscle hematoma from blunt trauma: an unusual cause of severe abdominal pain. J Trauma 1998;45(1):155–6.
45. *Hopkins TJ, Raducan V, Sioutos N, White A.* Lumbar lymphoma presenting as psoas abscess/epidural mass with acute cauda equina syndrome. A case report. Spine 1993;18(6):774–8.
46. *Lupatkin H, Brau N, Flomenberg P, Simberkoff MS.* Tuberculous abscess in patients with AIDS. Clin Infect Dis 1992;14(5):1040–4.
47. *Longchampt MF, Wechsler B, Godean P, Certin M, Ancri D.* Diagnosis of a fibrosarcoma of the psoas presenting with fever only by gallium citrate scintigraphy. Nouv Presse Med 1997;6(37):3411–4.
48. *Wagner HE, Barbier PA, Schupfer G.* Acute abdomen in patients under anticoagulant treatment. Schweiz Med Wochenschr 1986;116(51): 1802–9.
49. *De U, Pal DK.* Seventi cases of non-tubercular psoas abscess at a rural referral centre in South Bengal. Trop Doct 2006;36(1):53–4.
50. *Lobo DN, Dunn WK, Iftikhar SY, Scholefield JH.* Psoas abscesses complicating colonic disease: imaging and therapy. Ann R Coll Surg Engl 1998;80(6):405–9.
51. *Handa R.* Trichinosis of psoas muscle. J Assoc Phys India 2003;51: 424.
52. *Mohan H, Aggarwall R, Nada R, Punia RP, Ahluwalia M.* Trichinosis of psoas muscle. J Assos Physicians India 2002;50(5):729–30.
53. *Gundes SG, Gundes H, Sarlak A, Willke A.* Primary brucellar psoas abscess: presentation of a rare case of psoas abscess caused by Brucella melitensis any osteoarticular involvement. Int J Clin Pract 2005;Suppl (147):67–8.
54. *Todkar M.* Case report: psoas abscess – unusual etiology of groin pain. Medscape Gen Med 2005;7(3):10.
55. *Sanal HT, Kocaoglu M, Sehirlioglu A, Bulakbasi N.* A rare cause of flank mass: psoas abscess due to extensive primary thoracolumbar tuberculous spondylodiskitis. Am J Neuroradiol 2006;27(8):1735–7.
56. *Sanchez-Valle JA, Martinez-Ordaz JL, Blanco-Benavides R.* Tuberculous psoas abscess in a patient with HIV. Cir Cir 2004;72(5):405–7.
57. *Veroux M, Angriman I, Ruffolo C i sur.* Psoas abscess: a rare complication of Crohn's disease. Acta Chir Belg 2004;104(2):187–90.

* * *

Vijesti
News

HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR
HRVATSKO DRUŠTVO ZA ALERGOLOGIJU I KLINIČKU IMUNOLOGIJU

organizira

PRVI KONGRES
HRVATSKIH ALERGOLOGA I KLINIČKIH IMUNOLOGA
s međunarodnim sudjelovanjem

Hotel International
Zagreb, 21.—23. svibnja 2009.

Na programu su slijedeće teme:

1. Epidemiologija alergijskih i autoimunosnih bolesti u Hrvatskoj
2. Biološki lijekovi – hrvatska iskustva
3. Dijagnostičke mogućnosti u imunologiji
4. Translacijska imunologija
5. Hitna stanja u imunosnim bolestima
6. Smjernice za liječenje anafilaksije
7. Alergijski rinitis
8. Kožne imunološke manifestacije

Informacije: Doc. dr. sc. Asja Stipić Marković
Klinika za unutarnje bolesti, OB »Sveti Duh«, Sveti Duh 64, 10000 Zagreb
e-mail: astipicm@inet.hr; http://hdaki.obsd.hr
Tel: 01/37 12 230, 01/37 12 209; fax: 01/37 12 107

Kotizacija: 800 kuna

MANJE SOLI – VIŠE ZDRAVLJA. HRVATSKA INICIJATIVA ZA SMANJENJE PREKOMJERNOG UNOSA KUHINJSKE SOLI (CRASH)

LESS SALT – MORE HEALTH. CROATIAN ACTION ON SALT AND HEALTH (CRASH)

BOJAN JELAKOVIĆ, ANTOINETTE KAIĆ-RAK, DAVOR MILIČIĆ, VEDRAN PREMUŽIĆ, BERISLAV SKUPNJAK, ŽELJKO REINER*

Deskriptori: Prehrana sa smanjenim unosom soli; Nacionalni zdravstveni programi; Hrvatska; Kuhinjska sol – štetni učinci; Kardiovaskularne bolesti – prevencija; Hipertenzija – prevencija; Promicanje zdravlja

Sažetak. Napredan dio svijeta shvatio je da je prekomjeran unos kuhinjske soli višestruko štetan za zdravlje. Od nekoliko nacionalnih programa najbolji rezultati postignuti su u Finskoj, Japanu i Velikoj Britaniji. Program koji je pokrenut u Velikoj Britaniji prije desetak godina (*CASH*) uzor je svima i postupno je 2005. godine prerastao u svjetski pokret (*WASH*). Plan i program *Europske unije* također sadržava smanjenje unosa kuhinjske soli i obvezu deklariranja količine na svim prehrambenim proizvodima. U Hrvatskoj je 2006. godine na *Prvom kongresu Hrvatskog društva za hipertenziju* prihvaćena *Deklaracija o važnosti započinjanja nacionalne kampanje za smanjenje konzumacije kuhinjske soli*, a 2007. godine na *Šestom kongresu o aterosklerozi* predstavljena je naša inicijativa (*CRASH*) i nacionalni program. U tijeku je određivanje količine unosa natrija u općoj hrvatskoj populaciji na temelju natriurije, započeta je edukacija populacije, ali i stručnjaka. Program se provodi u organizaciji *Akademije medicinskih znanosti Hrvatske* te *Hrvatskog društva za hipertenziju, Hrvatskog društva za aterosklerozu, Hrvatskoga kardiološkog društva* i *Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu*, kao i udruga medicinskih sestara, studenti i udruge bolesnika. Započeti su pregovori s prehrambenom industrijom, uključena je *Hrvatska agencija za hranu*, a i tvrtke zadužene za suradnju s medijima. *Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi* poduprlo je ovaj nacionalni program, a uključeni smo i u akciju *Svjetske zdravstvene organizacije* kojoj je cilj upravo odrediti unos kuhinjske soli u europskim populacijama. Očekujemo i daljnju širu i konkretnu potporu vladinih institucija. *CRASH* će se i ove godine priključiti inicijativi programa *WASH* i organizirati aktivnosti za *Svjetski tjedan borbe protiv soli* (*World Salt Awareness Week*), koji je u 2009. godini posvećen soli koja se konzumira jedući izvan kuće (restorani, domjenci). Vjerujemo da će ovi početni koraci uroditi rezultatima i pridonijeti poglavito nižoj prevalenciji hipertenzije i njezinoj boljoj kontroli, manjem kardiovaskularnom pobolu i smrtnosti, ali i ukupno zdravijoj naciji. Nadamo se da ćemo brzo sustići one koji su ispred nas jer imamo mogućnost učiti na njihovim iskustvima. Moto programa je *Manje soli-više zdravlja*, a princip rada temelji se i na narodnoj poslovici *Pometi prvo ispred svojih vrata* te ovime pozivamo sve liječnike i medicinske sestre da budu dovoljno zdravstveno prosvijećeni i trajno aktivni.

Descriptors: Diet, sodium-restricted; National health programs; Croatia; Sodium chloride, dietary – adverse effects; Cardiovascular diseases – prevention and control; Hypertension – prevention and control; Health promotion

Summary. Developed part of the world has realized that excessive salt intake is harmful for humans' health. Several countries have their own national programmes for reducing salt intake, and the most successful are Finland, Japan and Great Britain. National programme that was launched in Great Britain several decades ago (*CASH*) achieved most and should serve as an example and model for others. In 2005 this programme evolved into the *World action on salt and health* (*WASH*). According to the EU plan, salt intake should be also cut down, and salt content should be labelled on all food articles. In 2006, the *First Croatian Congress on Hypertension* announced *Declaration of salt reducing programme* in Croatia, and in 2007 at the *6th Croatian Congress on Atherosclerosis* Croatian action on salt and health (*CRASH*), and national programme for reducing salt intake were launched. In 2008 we have started with mapping of sodium intake (determined from urine sodium excretion), and *CRASH* has organized several educational activities for general population, but also for physicians and nurses. *CRASH* and national programme are organized by *Croatian Academy of Medical Science, Croatian Society of Hypertension, Croatian Atherosclerosis Society, Croatian Cardiac Society, and School of Medicine, University of Zagreb. A*ssociations of nurses are involved in all activities, as well as students and patients. Negotiations with food industry have started. *Croatian Food Agency* and companies for public relations and collaboration with media are included in this important programme. *Croatian Ministry of Health and Social Care* supports these activities, and *CRASH* is included in the action of the *World Health Organization* on mapping sodium intake in European countries. *CRASH* joins *WASH* and will organize several activities for the *World Salt Awareness Week*, which is in 2009 focused on salt eaten outside the home. We hope that Croatia will soon follow countries who have already achieved success in this struggle for reducing salt intake.

* **Hrvatsko društvo za hipertenziju** (doc. dr. sc. Bojan Jelaković, dr. med.; Vedran Premužić, dr. med.), **Svjetska zdravstvena organizacija, Ured za Hrvatsku** (prof. dr. sc. Antoinette Kaić-Rak, dr. med.), **Hrvatsko kardiološko društvo** (prof. dr. sc. Davor Miličić, dr. med.), **MED-EKON, d.o.o. za organizaciju i ekonomiku zdravstva, Zagreb** (prim. dr. sc. Berislav Skupnjak, dr. med.), **Hrvatsko društvo za aterosklerozu, Akademija medicinskih znanosti Hrvatske** (akademik Željko Reiner, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Akademik Ž. Reiner, Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, Praška 2, Zagreb, zreiner@kbc-zagreb.hr

Primljeno 28. siječnja 2009., prihvaćeno 28. siječnja 2009.

Our motto is *Less salt-more health*, and one of our principles is based on an old proverb *Firstly sweep around your own front door.* Thus all physicians and nurses are invited to be health enlightened and permanently active.

Liječ Vjesn 2009;131:87–92

Zadnjih nekoliko tisuća godina kuhinjska sol smatrana je isključivo korisnom, zdravom, prijeko potrebnom za život. Zbog kuhinjske soli vodili su se ratovi, krijumčarenja solju najstrože su kažnjavana. Pa i Dubrovačka Republika je zbog svoje trgovine i jačanja svoje moći oko stonske solane sagradila obrambene zidine koje su nakon Kineskog zida najduže na svijetu. Kuhinjska sol je bila bijelo zlato, u neku ruku čuvar života. Ne treba stoga čuditi što su Grci smatrali da je Afrodita, grčka božica ljubavi rođena iz morske pjene. I zaista, možda upravo zbog Afrodite, male količine soli pospješuju fertilitet i seksualnost.[1] Korijen latinske riječi *zdravlje – salus* dolazi od riječi *sal,* što znači sol, kao i pozdrav *salve* i mnoge izvedenice, primjerice *salutirati*. Naime, nekada su vojnici zbog važnosti i vrijednosti soli plaćani solju, a odatle je ostao i engleski naziv za plaću – *salary.*[2] No, sol je tada bila nužna zbog rasta populacije i potrebe konzerviranja hrane te je tako omogućavana prehrana većeg broja ljudi. S vremenom i razvitkom tehnologije i upoznavanjem drugačijih načina čuvanja hrane prekomjerno dodavanje soli postaje u svakom pogledu suvišno. Suvišno i štetno je bilo i ranije, no budući da je ljudski vijek bio znatno kraći, to nije toliko dolazilo do izražaja kao zadnjih desetljeća. Ono je postalo očitije tek u postantibiotskoj eri, i to u tolikoj mjeri da danas neki autori ponovo prizivaju grčku mitologiju i kuhinjsku sol nazivaju Posejdonovim otrovnim darom.[3]

Zbog drevnih uvjerenja, ali i zbog utjecaja industrije hrane i napitaka, pa i nekih krivih analiza eminentnih stručnjaka[4] danas na žalost za neke još postoje nedoumice i kontroverze u svezi sa solju. Unatoč nizu argumentiranih dokaza[5–10] vode se posve nepotrebne rasprave o tome je li prekomjeran unos kuhinjske soli štetan ili nije.

Brojni su štetni učinci prekomjernog unosa kuhinjske soli na zdravlje,[5,11] a analiza Hea i MacGregora[12] može to najbolje ilustrirati na primjeru kardiovaskularne smrtnosti i pobola. Prema toj analizi smanjenje unosa kuhinjske soli s 10–12 g/dan (koliki je danas približan europski prosjek) na 5–6 g/dan (što je preporuka *Svjetske zdravstvene organizacij*e)[13] spriječilo bi u Velikoj Britaniji 35.000 smrti na godinu zbog cerebrovaskularnih inzulta (CVI) i ishemičke bolesti srca (IBS) te dodatnih 35.000 nesmrtonosnih događaja. Smanjenje za samo 1 g/dan spriječilo bi 6700 smrti na godinu od navedenih bolesti. Kada bi se to projiciralo na ukupno svjetsko pučanstvo, smanjenje unosa kuhinjske soli na 6 g/dan spriječilo bi približno 2,5 milijuna smrti na godinu od CVI i IBS.

Najveći je problem što 75–80% kuhinjske soli unosimo bez znanja, iz tzv. skrivenih izvora, najvećim dijelom iz gotovih i polugotovih prehrambenih proizvoda, dok 15% dodajemo sami. Tek je 5% iz prirodnih izvora, i to je zapravo dovoljna količina za normalan život. To je količina kojom bi i Afrodita bila zadovoljna: 0,1–1,0 g/dan koliko je ljudski rod unosio u preagrarnoj eri, što je znatno manje od današnjih 10–20 g/dan. No unatoč Afroditinu podrijetlu, svi dobro znamo koliko nam je neugodno kada se nagutamo morske vode, ali svi isto tako ne znajući postepeno svakodnevno unosimo hranu koja sadržava znatno više kuhinjske soli od morske vode: pizza 60%, lazanje 40%, kobasice 100%, slanina 200%, sušena riba 190%, sirevi 130%, krekeri 60%, čips i kečap 110%, kornfleks 110%. Kilogram kruha sadržava oko 5 g NaCl, dakle količinu koja se danas smatra graničnim dnevnim unosom.

S obzirom na činjenice koje potvrđuju štetnost prekomjernog unosa, a i zbog toga što se većina kuhinjske soli nalazi skrivena u raznim prehrambenim proizvodima i osobito što opća populacija nije svjesna toga, u raznim državama svijeta pokrenuti su nacionalni programi koji se danas promiču i na svjetskoj razini.

Nacionalni programi, *WASH* i inicijativa *Europske unije* za smanjenje prekomjernog unosa kuhinjske soli

U Velikoj Britaniji,[14] Finskoj[15] i Japanu[16] postoje nacionalni programi i aktivnosti kojima se pokušava i većim dijelom uspijeva smanjiti prekomjeran unos kuhinjske soli. U Velikoj Britaniji postignuti su najsustavnije ostvareni rezultati koji jamče i daljnji razvitak jer je uspješno uspostavljena suradnja s industrijom hrane, a veliku ulogu odigrali su mediji koji su ovu kampanju cijelo vrijeme budno pratili. Britanski program nazvan *Consensus Action on Salt and Health* (*CASH)* postigao je zbog toga neke rezultate i prije zadanih rokova. No, njihova akcija je trajna pa je tako *The Food Standards Agency* (*FSA*) 2005. godine pokrenula dodatnu veliku kampanju koja je govorila o štetnosti prevelikog unosa kuhinjske soli te istraživanje o kvaliteti prehrambenih proizvoda. Kasnije, 2007. godine, pokrenuli su iduću inicijativu koja je govorila o lošim oznakama na hrani. Naime, uvidjeli su da su sastojci hrane u Velikoj Britaniji kompliciranо opisani na deklaracijama te je potrebno »laičkije« objašnjenje kako bi ljudi shvatili da je 6 g/dan gornja granica preporučenog unosa kuhinjske soli u organizam. U ljeto 2007. godine uveli su takozvani sustav *Traffic light labelling (obilježavanje kao na semaforu)* koji bi omogućio ljudima lakše razumijevanje kvalitete i sastojaka hrane te kako bi lakše kontrolirali unos kuhinjske soli. Sastoji se od tri kategorije označene crvenom (visoka koncentracija), žutom (srednja koncentracija) i zelenom (niska koncentracija) bojom, a opisane su i koncentracije masnoća i šećera. To još nije obvezno za sve proizvođače hrane, no *FSA* se bori za takvu obvezu. U zadnjih deset godina uspjeli su smanjiti i koncentraciju kuhinjske soli u kruhu za 15%. *CASH*[14] svake godine održava nacionalni tjedan svijesti o štetnosti soli i ističe važnost borbe protiv prekomjernog unosa (*World Salt Awareness Week*) skrećući pozornost javnosti, industrije, vladinih i nevladinih institucija tiskanjem postera, informativnih brošura i edukativnih biltena te oglasa u novinama, na radiju i televiziji pokušavajući postići zadani cilj – smanjenje unosa kuhinjske soli u svih odraslih na 5–6 g/dan, a u djece i niže (ovisno o dobi) do 2010. godine.

Hrvatska se 2008. godine prvi put uključila u tu akciju. Zbog postignutog uspjeha, u Velikoj je Britaniji 2005. godine pokrenuta akcija na svjetskoj razini *World action on Salt and Health (WASH).* Finska[15] je već u 70-im godinama prošlog stoljeća shvatila štetnost prekomjernog unosa kuhinjske soli te su novine već onda informirale stanovništvo o spomenutim podacima. Od 1980. godine veliki su proizvođači hrane počeli paziti i smanjivati koncentraciju kuhinjske soli u svojim proizvodima, a 1993. godine je Finska vlada donijela zakon o obveznom označavanju hrane etiketama o

povećanoj, srednjoj ili niskoj koncentraciji kuhinjske soli. U tome su uspjeli te su snizili dijastolički arterijski tlak za više od 10 mmHg, a posljedično tomu i smrtnost od moždanog udara i srčanih bolesti za nevjerojatnih 80%. Iako je zadnjih godina povećan udio pretilih i alkoholičara u pučanstvu, incidencija smrtnosti je ostala jednaka što govori da je kuhinjska sol glavni uzrok smrtnosti od tih bolesti i jedan od glavnih uzroka arterijske hipertenzije. U Japanu[16] još nemaju tako velikih uspjeha, ali pokušavaju na nacionalnoj razini preko Vlade djelovati na proizvođače hrane i pučanstvo. Iako još nisu počeli označavati svoje proizvode, djeluju preko pučanstva i daju mu smjernice za smanjenje unosa kuhinjske soli jer su Japanci postali jedna od vodećih svjetskih populacija po konzumiranju kuhinjske soli s više od 11 g/dan u prosjeku. Pomalo se bojimo rezultata naše akcije i analize prosječnog unosa kuhinjske soli u Hrvatskoj jer vjerujemo da će i naši rezultati biti slični.

Iako ovi primjeri ohrabruju, i dalje u svijetu pa i u razvijenim zemljama kao što je SAD postoje veliki problemi zbog nepridržavanja propisa od strane proizvođača hrane pa su koncentracije soli više umjesto niže.[17] Ljudi također moraju biti oprezniji pri konzumiranju različite hrane. Primjerice mnogi misle da su konzumiranjem vegetarijanskih *burgera* i kobasica, a ne »klasičnog« mesa riješili problem, no nažalost tomu nije tako. U novim istraživanjima[18] pokazano je da pojedini (ne svi) vegetarijanski nadomjesci mesa sadržavaju koncentracije kuhinjske soli slične ili jednake normalnom mesu te je potreban velik oprez pri biranju hrane bez obzira na to kakav joj je naziv i kakvo joj je podrijetlo. Isto tako, jutarnja prehrana premda možda prividno lagana i zdrava, ne znači da sadržava malo kuhinjske soli. *Kroasani*, peciva, razni *kornfleksi*[19] mogu sadržavati jednaku koncentraciju kuhinjske soli kao i dvije kriške slanine (!) te vrlo brzo takvim »laganim« obrokom prelazimo granicu od 6 g/dan.

Prekomjeran unos kuhinjske soli osobito je opasan u djece kod koje se očekivano trajanje života najdrastičnije skraćuje. Prekomjeran unos kuhinjske soli povezan je i s poticanjem prekomjernog pijenja raznih napitaka koji zbog svoje kaloričnosti pridonose porastu dječje pretilosti.[20]

WASH

Premda je u navedenim državama svijeta[14–16] već prije nekoliko desetljeća shvaćena nužnost smanjivanja prekomjernog unosa soli i u njima su već utvrđeni nacionalni planovi i programi kojima se postižu značajni rezultati, 2005. godine pokrenuta je akcija na svjetskoj razini *World action on Salt and Health (WASH)* s temeljnim ciljem poboljšanja zdravlja u cijelom svijetu postupnim smanjivanjem unosa kuhinjske soli.[21] Programom *WASH* nastojat će se pregovorima i suradnjom s multinacionalnim tvrtkama smanjiti količina soli u prehrambenim proizvodima. *WASH* će nastojati u razgovorima s vladama pojedinih država pojasniti i istaknuti potrebu razvitka strategije smanjivanja unosa soli. Glavni cilj programa *WASH* je postupno postići smanjenje unosa soli u svijetu smanjivanjem količine soli u gotovoj hrani, smanjivanjem dodavanja soli prigodom kuhanja i dosoljavanja za stolom tijekom jela. *WASH* ima 376 članova iz 76 država među kojima je i Hrvatska. Članovi *WASH-a* (http://www.worldactiononsalt.com/home/members.htm) uglavnom su stručnjaci koji se bave hipertenzijom, no uključeni su i ostali.

Inicijativa EU za smanjenje unosa kuhinjske soli i EU plan

Hrvatska, kao pristupna članica *Europske unije*, mora u svakom pogledu biti pripremljena i ispunjavati sve zadane zadatke i obveze. Zdravstvo je svakako jedan od težih zadataka, a u tom segmentu jedno od važnih mjesta zauzima i program smanjivanja prekomjernog unosa kuhinjske soli.

Europska unija je 2007. godine pripremila strateški dokument s inicijativom za smanjenje prekomjernog unosa kuhinjske soli (*White Paper on a White Paper on A Strategy for Europe on Nutrition, Overweight and Obesity*).[22] Ovoj inicijativi dan je najviši prioritet s ciljem da se pridonese postizanju cilja, a to je preporuka *Svjetske zdravstvene organizacije (SZO)* o maksimalnom unosu od 5 g kuhinjske soli na dan.[13] U skladu s preporukama programa *WASH* i *CASH* plan je da se do tog cilja dođe postupno smanjenjem od 4% na godinu. U prvom razdoblju odabrano je 12 skupina hrane gdje će se nastojati ostvariti ovaj cilj: kruh, mesni proizvodi, sirevi, gotova jela, juhe, žitarice za doručak, riblji proizvodi, čipsovi i ostale slane grickalice, gotova jela za domjenke i hrana u restoranima, umaci, začini, proizvodi od krumpira.

Podizanje svijesti populacije o važnosti i nužnosti smanjivanja unosa kuhinjske soli jedan je od važnih dijelova ove inicijative. Prema ovom EU dokumentu rok za implementiranje inicijative za podizanje nacionalne svijesti je 2009. godina. Podizanje nacionalne svijesti provodit će se na nacionalnim razinama uz pomoć vlada i ostalih organizacija (osiguravajuća društva). U ovaj projekt uključeno je i europsko udruženje potrošača *European Consumer organisation (BEUC*).

Preporuka EU je da se u svakoj državi odredi unos kuhinjske soli na temelju određivanja 24-satne natriurije, no i ako određena država nema ili ne bude imala te podatke, to nije razlog da se ne počne s inicijativom za smanjenje unosa soli.

EU plan ima pet glavnih točaka. Uključivanje osiguravajućih društava se potiče jer je vrlo bitno za konačan uspjeh. Kako bi se postigao uspjeh, proizvođači hrane će biti upućeni primarno na proizvode koji se najviše prodaju, te tako da budu obuhvaćeni proizvodi koje kupuju svi socijalni slojevi društva. EU plan sadržava: 1. prikupljanje podataka o unosu kuhinjske soli, određivanje podskupina koje su najveći konzumenti kuhinjske soli i hrane koja sadržava najviše kuhinjske soli; 2. na temelju iskustva nekih članica EU kako se industrija hrane može uključiti uspješno u ovaj plan i program, kuhinjska sol u prehrambenim proizvodima mora biti smanjivana postupno za 4% na godinu kako bi se potrošači mogli naviknuti na malo smanjivanje slanosti. Naime neprimjetno privikavanje na manje slani okus je preduvjet uspješnog nastavka programa a i suradnje industrije jer tako neće dolaziti do smanjivanja konzumacije određenih proizvoda odnosno njihove prodaje što bi izazvalo otpor industrije. Program smanjivanja unosa kuhinjske soli temelji se na činjenici da se okus može prilagoditi postupnim smanjivanjem, ali ako se primjenjuje na širokom planu i ako količina kuhinjske soli bude smanjena u svim proizvodima. Već su navedene skupine hrane s kojima se treba započeti, ali EU dopušta modifikacije u pojedinim državama. Većina država usmjerila se na kruh, mesne proizvode, sir i gotova jela i smanjenje soli u njima će biti prioritet EU. Također su svjesni da će kod određenih proizvoda biti teško postići smanjenje od 16% tijekom 4 godine. No, za ove navedene četiri skupine u EU je određena najmanja moguća količina soli (*'best in class'* razina) i to će se u ovoj fazi smatrati uspjehom; 3. u EU će se koordinirati pregovori s multinacionalnim tvrtkama proizvođačima hrane; 4. podizanje svijesti populacije će se u EU provoditi prema nacionalnim programima, ali i u suradnji s nevladinim organizacijama, industrijom, medijima, zdravstvenim sektorom; 5. provodit će se praćenje i evaluacija u pojedinim članicama EU. Eva-

luacija sadržava izvještaje o pregovorima s industrijom, praćenje količine kuhinjske soli u hrani i prosječnog unosa kuhinjske soli u pučanstvu, procjenjivanje svjesnosti populacije i promjene navika (određivanjem natriurije).

Manje soli – više zdravlja. Hrvatska inicijativa za smanjenje prekomjernog unosa kuhinjske soli (*CRASH*)

Ne tako rano kao Finska, Japan i Velika Britanija, ali i samo godinu dana nakon što je pokrenut *WASH*, započele su aktivnosti za smanjenje prekomjernog unosa kuhinjske soli u Hrvatskoj. Na *Prvom kongresu Hrvatskog društva za hipertenziju* održanog u listopadu 2006. godine u Zagrebu prihvaćena je *Deklaracija o važnosti započinjanja nacionalne kampanje za smanjenje konzumacije kuhinjske soli*.[23] Plan i aktivnosti programa predstavljeni su u svibnju 2007. godine na *Šestome hrvatskom kongresu o aterosklerozi* održanom u Rovinju.[24] U 2008. godini Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi odobrilo je projekt *SMANJENJE KONZUMIRANJA SOLI U HRVATSKOJ* (voditelj akademik Željko Reiner). Nositelj Programa je *Akademija medicinskih znanosti Hrvatske*, a u njegovu ostvarenju sudjeluju stručna društva (*Hrvatsko društvo za hipertenziju, Hrvatsko društvo za aterosklerozu, Hrvatsko kardiološko društvo*) i *Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu* jer je cilj uključiti studente i odgajati ih da shvate kako medicina nije samo kurativna nego bi još više trebala biti preventivna djelatnost. Budući da je uloga medicinske sestre vrlo važna u edukaciji bolesnika, uključene su i sestrinske udruge koje su organizirane pod okriljem matičnih liječničkih društava. U 2008. godini Hrvatska se uključila i u program rada europskoga ureda *SZO* na projektu »Inicijativa za smanjenje soli« u okviru sporazuma SZO i Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi RH o suradnji u periodu 2008–2009. s ciljem točnog određivanja unosa kuhinjske soli u našoj populaciji. Prema podacima Zavoda za nefrologiju i arterijsku hipertenziju Kliničkoga bolničkog centra Zagreb, a na temelju skupljene 24-satne natriurije naši liječeni hipertoničari konzumiraju 12–20 g NaCl na dan!

U sklopu programa najprije će se, dakle, odrediti prosječni unos kuhinjske soli na temelju 24-satne natriurije u slučajnom uzorku od 400 odraslih osoba koji će biti reprezentativan za hrvatsku populaciju. Tijekom listopada i studenoga 2008. godine u ambulantama dr. Aleksandra Jovanovića (Dugave, Zagreb) i dr. Inge Erceg (Lasinje) započeta su

Tablica 1. *Osnovne postavke hrvatske inicijative za smanjenje prekomjernog unosa kuhinjske soli*
Table 1. *Basics of the Croatian initiative for reducing excessive table salt intake*

Glavni cilj Principal goal	Kako realizirati ovu plemenitu ideju How to realize this noble idea	Plan provedbe Implementation plan
1. Smanjenje dnevnog unosa kuhinjske soli sa sadašnjih >15 g na 5–6 g tijekom razdoblja od 5 do 10 godina. /Reduction of daily table salt intake from current >15 gr to 5–6 gr during 5–10 year period	1. Formiranje »kritične mase« entuzijasta-inicijatora prema iskustvima drugih (*V. Britanija, Finska, Japan, WASH)* /Form a »critical mass« of enthusiasts-initiators according to experience from others (Great Britain, Finland, Japan, WASH)	1. Početak kampanje – »Prvo pomesti ispred svojih vrata!« /Start the campaign – »First sweep around your own front door!«
2. Ciljna populacija je svekoliko hrvatsko pučanstvo. /Target population is whole Croatian population	2. Širenje informacija, edukacija populacije *(vrlo važna uloga medija)* /Spread information, population education (very important role of the media)	2. Širenje obavijesti koncentrično: liječnici, medicinske sestre, ostalo zdravstveno osoblje, studenti, učenice, članovi obitelji. /Concentric spread of information: physicians, nurses, other medical personnel, students, school children, family members
3. Odrediti točan unos kuhinjske soli u hrvatskoj populaciji. /Determine exact table salt intake in Croatian population	3. Stvaranje »interesne alijanse« – dogovorno i znanstveno utemeljeno *(proizvođači hrane moraju postati svjesni da su partneri u ovom programu, a ne suparnici)* /Create »interest alliance« – upon agreement and on scientific basis (food industry must be aware that they are partners in this programme, not rivals)	3. Važna (presudna) uloga medija koji prenose informacije cijeloj populaciji. /Important (crucial) role of the media conveying information to whole population
4. Uključiti se u sve međunarodne programe (WASH) te prilagoditi sve aktivnosti strateškom dokumentu Europske unije. /Join all international programmes (WASH), and adjust all activities with strategic document of the European Union	4. Znanstveno-tehnološka utemeljenost *(prilika »brandovima« da se istaknu – primjer Finske i McDonald Pansalt logo!)* /Scientific-technologic basis (an opportunity for »brands« to distinguish themselves – example of Finland and McDonald Pansalt logo!)	4. Stvaranje »interesne alijanse« s proizvođačima hrane i restoranima javne prehrane, ugostiteljskim objektima. /Creating »interest alliance« with food industry, public restaurants, catering objects
	5. S obzirom na važnost programa i u pristupu EU dobiti potporu upravnih i upravljačkih organa *(Suradnja Ministarstva gospodarstva, Hrvatske gospodarske komore, Hrvatske agencije za hranu – »označavanje« količine NaCl na proizvodima što još nije u Hrvatskoj zakonska obaveza)* /Considering the importance of the programme with regard to admission to the EU, get support of administrative and governing bodies (Ministry of Economy, Croatian Chamber of Economy, Croatian Food Agency – labelling NaCl content on products which is not yet legal obligation in Croatia)	5. Označavanje količine kuhinjske soli u namirnicama i jasno isticanje pozitivnih primjera! Pozitivni primjeri industrije dobivat će svu potporu stručnih društava. /Labelling of salt table content on food articles and explicit pointing out positive examples! Positive examples in industry will get all support from professional societies
	6. Ponovo, s obzirom na uvjete i program EU dobiti potporu organa vlasti: *Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi, Ministarstvo gospodarstva, HZZO i ostala osiguravajuća društva (npr. ušteda na antihipertenzivima, procjena KV rizika)* /Once more, regarding conditions and programme of the EU, get support of governing bodies (Ministry of Health and Social Welfare, Croatian Health Insurance Agency and other insurance companies – e.g. savings in antihypertensives, CV risk assessment)	6. Posebna pozornost bit će posvećena prehrani djece i mladih (promocija zdrave prehrane u vrtićima, školama, sveučilištima), s pokušajem da se edukacijom djece educiraju roditelji! /Special attention will be paid to nutrition of children and adolescents (promotion of healthy eating in kindergartens, schools, universities) with the attempt to educate parents by educating children!

pilot ispitivanja i preliminarni rezultati govore da je dnevni unos kuhinjske soli u općoj populaciji 12–15 g, dakle oko 3 puta iznad preporučenoga. U te dvije ambulante svim je osobama napravljen i kompletan primarni preventivni pregled.

U sklopu projekta Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske (Etiologija i epidemiologija endemske nefropatije u Hrvatskoj) tijekom perlustracije organizirane u jesen 2008. godine, u endemskim selima natriurija je određena u 1100 osoba tako da ćemo za koji mjesec imati vrlo pouzdane, precizne i dokumentirane podatke o konzumiranju kuhinjske soli u Hrvatskoj.

U organizaciji *Akademije medicinskih znanosti Hrvatske* te *Škole narodnog zdravlja »Andrija Štampar«* u studenome je održan cjelodnevni međunarodni simpozij *Kardiovaskularno zdravlje – prehrana i sol.*[25] O utjecaju kuhinjske soli na zdravlje raspravljalo se s raznih aspekata, a gost je bio glavni svjetski pobornik i pokretač borbe protiv prekomjernog unosa kuhinjske soli, predsjednik programa *CASH* i *WASH* profesor Graham MacGregor.

Osnovni ciljevi i plan Hrvatskoga nacionalnog projekta prikazani su na tablici 1. Kao što se razabire neke aktivnosti su već u tijeku. Potpora Vlade dobivena je u obliku projekta Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi, no sigurno će je trebati proširiti i na ostale sektore.

Već smo započeli ostvarivati kontakte s najvećim prehrambenim tvrtkama i nastojati će se potaknuti proizvodnja namirnica s manjim sadržajem soli, a stručna će društva promicati konzumiranje tih namirnica. U kontaktima s Vladom također će se nastojati postići veća dostupnost namirnica s manjim sadržajem soli što se može ostvariti primjerice nižom stopom poreza za te namirnice i drugim mjerama koje bi omogućile da takve zdravije namirnice budu zbog niže cijene dostupnije širem pučanstvu od onih uobičajenih i manje zdravih. Za sada u Hrvatskoj ne postoji zakonska obveza navođenja sadržaja kuhinjske soli ili natrija na deklaraciji uz namirnice. Radi toga će se nastojati postići uvođenje takve obveze. Različitim kampanjama i promidžbenim akcijama nastojat će se ljudi uvjeriti u korist konzumiranja hrane koja sadržava manje soli, poput svježeg voća i povrća, te važnost izbjegavanja hrane s mnogo soli. Preporučivat će se izbjegavanje dosoljavanja hrane prigodom konzumiranja hrane (što je u nas, na žalost, česta pojava) i uporaba što je moguće manje soli prigodom pripremanja hrane kod kuće. Važno je naglasiti da te aktivnosti nikako neće ugroziti primjereni unos joda u organizam koji se u mnogim zemljama, pa tako i u Hrvatskoj, dobrim dijelom unosi jodiranom kuhinjskom solju.[26]

Jednako kao što je ekonomski moment važan u pregovorima s industrijom, važno je spoznati da smanjenje unosa kuhinjske soli povećavajući kvalitetu zdravlja dugoročno može znatno smanjiti potrebu izdvajanja za zdravstvo. Ekonomski pozitivan učinak može se vidjeti vrlo brzo već samo uštedom na antihipertenzivima. Prema nedavno objavljenom istraživanju[27] uočeni su pozitivni dugoročni učinci smanjenja unosa kuhinjske soli za oko 3 g NaCl. Smanjenje unosa kuhinjske soli u tih osoba s visoko normalnim arterijskim tlakom snizilo je arterijski tlak za oko 1 mmHg. Kada se zna da snižavanje arterijskog tlaka za 1 mmHg košta u prosjeku 1 euro na mjesec[28,29] a kako se prema podacima istraživanja *EHUH*[30] u Hrvatskoj liječi/ili bi se trebalo liječiti oko 700.000 hipertoničara, onda bi smanjenjem unosa kuhinjske soli za 3 g NaCl bilo moguće u jednoj godini samo na antihipertenzivima uštedjeti nekoliko milijuna eura!

Već od početka svih aktivnosti u svezi sa smanjivanjem prekomjernog unosa kuhinjske soli uključene su tvrtke kojima je zadatak promocija zdravstva. Od početka postoji suradnja s tvrtkom *Med-Ekon d.o.o. za organizaciju i ekonomiku zdravstva*, a od ove je godine ostvarena suradnja i s tvrtkom *Spona* (http://www.spona.hr/) koja je spremna *pro bono* surađivati sa stručnim društvima i pomagati u odnosima s medijima kako bi javnost dobivala sve podatke i informacije posve jasno i redovito.

Zaključak

Danas je u Hrvatskoj, kao u cijelom razvijenom svijetu konzumiranje kuhinjske soli mnogo veće od preporučenoga. Postoji nedovoljna svijest o važnosti smanjenja unosa kuhinjske soli, ne samo u općoj populaciji nego i kod nekih stručnjaka. Smanjenje unosa kuhinjske soli osobito je važno provoditi u starijih osoba kod kojih je hipertenzija osjetljiva na sol, ali još je važnije to činiti u djece jer je u ranoj dobi loše navike lakše mijenjati. Nema nikakvih dvojbi o tome da je prekomjeran unos kuhinjske soli štetan za ukupno zdravlje svakog pojedinca, a postoji i niz znanstvenih dokaza koji potvrđuju da smanjenje unosa dovodi do sniženja arterijskog tlaka i smanjenja svih komplikacija, ali i ostalih nepovoljnih zdravstvenih ishoda. S obzirom na to da najveći dio kuhinjske soli unosimo iz tzv. skrivenih izvora, iz polugotove i gotove hrane, konačan uspjeh bit će moguće postići samo partnerskom suradnjom s prehrambenom industrijom i uz potporu Vladinih institucija.

Dio čovječanstva, kojem i Hrvatska pripada, nalazi se danas u razdoblju obilja (ponekad relativan pojam, ali promatran kroz cijelu evoluciju ljudskog roda u globalu istinit). Ponekad to vodi, najblaže rečeno, nepromišljenom ponašanju i vraća nas ne samo grčkoj mitologiji nego do biblijske priče o Sodomi i Gomori, priče o Lotovoj ženi čija je radoznalost (ili možda čežnja za obiljem i neprirodnim) kažnjena tako što ju je Bog pretvorio u stup soli.

LITERATURA

1. *Moinier BM, Drueke TB.* Aphrodite, sex and salt-from butterfly to man. Nephrol Dial Transplant 2008;23:2154–61.
2. *Ritz E.* Salt-friend or foe? Nephrol Dial Transplant 2006;21:2052–6.
3. *MacGregor GA, de Wardener HE.* Neprune's Poisoned Chalice: Salt, Diet and Health. Cambridge University Press; 1998.
4. *Alderman M, Madhavan S, Cohen H, Sealey J, Laragh J.* Low urinary sodium is associated with greater risk of myocardial infarction among treated hypertensive men. Hypertension 1995;25(6):1144–52.
5. *He FJ, MacGregor GA.* A comprehensive review on salt and health and current experience of worldwide salt reduction programmes. J Hum Hypertens 2008;1–22.
6. *Sacks F, Svetkey L, Vollmer W i sur.* Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet. N Engl J Med 2001;344:3–10.
7. *Carvalho J, Baruzzi R, Howard P i sur.* Blood pressure in four remote populations in the Intersalt study. Hypertension 1989;14:238–46.
8. *Hoffmann IS, Cubeddu LX.* Salt and the metabolic syndrome. Nutr Metab Cardiovasc 2008; u tisku.
9. *Strumylaite L, Zickute J, Duzdevicius J, Dregval L.* Salt-preserved foods and risk of gastric cancer. Medicina (Kaunas) 2006;42(2):164–70.
10. *Martini LA, Cuppari L, Colugnati FAB.* High sodium chloride intake is associated with low bone density in calcium stone-forming patients. Clin Nephrol 2000;54:85–9.
11. *Jelaković B, Premužić V, Skupnjak B, Reiner Ž.* Kuhinjska sol – skriveni otrov u svakodnevnoj hrani. Liječ Vjesn 2009; u tisku.
12. *He FJ, MacGregor GA.* How far should salt intake be reduced? Hypertension 2003;42:1093–9.
13. WHO: The World Health Report 2002 – Reducing Risks, Promoting Healthy Life. Geneva: WHO; 2003.
14. http://www.worldactiononsalt.com/action/uk.doc; pristupljeno 05. 01. 2009.
15. http://www.worldactiononsalt.com/action/finland.doc; pristupljeno 05. 01. 2009.
16. *http://www.*worldactiononsalt.com/action/japan.doc; pristupljeno 05. 01. 2009.
17. http://cspinet.org/new/pdf/saltupdatedec08.pdf; pristupljeno 05. 01. 2009.

18. http://www.actiononsalt.org.uk/media/press_releases/vegetarian%20food/cash_vegetarian_ food_survey.htm; pristupljeno 05. 01. 2009.
19. http://www.actiononsalt.org.uk/media/press_releases/breakfast%202008/breakfast_survey.htm; pristupljeno 05. 01. 2009.
20. *He FJ, Marrero NM, MacGregor GA.* Salt intake is related to soft drink consumption in children and adolescents: a link to obesity? Hypertension. 2008;51(3):629–34.
21. http://www.worldactiononsalt.com/; pristupljeno 05. 01. 2009.
22. http://europa.eu/; pristupljeno 05. 01. 2009.
23. *Jelaković B, Skupnjak B, Reiner Ž.* Deklaracija o važnosti započinjanja nacionalne kampanje za smanjenje konzumacije kuhinjske soli. Usmeno priopćenje. Prvi kongres Hrvatskog društva za hipertenziju, Zagreb 2006.
24. *Reiner Ž, Skupnjak B, Jelaković B.* Lansiranje obećavajuće nacionalne kampanje smanjenja unosa soli u Hrvatskoj, 2007. Usmeno priopćenje. Šesti kongres o aterosklerozi, Rovinj, 2007.
25. http://www.amzh.hr/events/kvz2008/index_hr.htm; pristupljeno 05. 01. 2009.
26. *Reiner Ž.* Nacionalni program smanjivanja konzumiranja soli u Hrvatskoj. Knjiga sažetaka skupa Kardiovaskularno zdravlje – Prehrana i sol. Zagreb; 2008, str. 5–6.
27. *Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E i sur.* Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). Br Med J 2007;334:885–8.
28. *Staessen JA, Wang J.* Blood-pressure lowering for the secondary prevention of strike. Lancet. 2001;358(9287):1026–7.
29. *Nissinen A, Kastarinen M, Tuomilehto J.* Community control of hypertension – experiences from Finland. J Hum Hypertens 2004;18(8): 553–6.
30. *Jelaković B, Željković-Vrkić T, Pećin I i sur.* EHUH istraživačka skupina. Arterial hypertension in Croatia. Results of EH-UH study Acta Med Croat 2007;61(3):287–92.

Vijesti
News

* * *

UMEMPS 2009. – CROATIA

32nd UMEMPS CONGRESS

UNION of MIDDLE EASTERN and MEDITERRANEAN PEDIATRIC SOCIETIES

www.eridan.hr/umemps

Hotel »Croatia«, Cavtat
30th September — 3rd October 2009

Predsjednik Organizacijskog odbora: Prof. dr. sc. Vjekoslav Krželj
Klinika za dječje bolesti, Klinički bolnički centar Split
21000 Split, Spinčićeva 1
Tel. 021 556-793; fax 021 556-590
E-mail: krzelj@kbsplit.hr

Kongresni servis: Eridan, Fuležina 12, 21216 Kaštel Stari
Tel. 021 231-977; 021 231-655; fax 021 231-397
E-mail: eridan@eridan.hr; www.eridan.hr

Svim društvima i podružnicama HLZ!

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

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

Knjiga se može kupiti i u svim knjižarama naklade »Ljevak«.



KIRURŠKA SLUŽBA U BJELOVARU TIJEKOM II. SVJETSKOG RATA

SURGICAL WARD IN BJELOVAR DURING THE WORLD WAR II

DUBRAVKO HABEK*

Deskriptori: Vojna medicina – povijest; Kirurgija – povijest; Drugi svjetski rat

Sažetak. Tijekom II. svjetskoga rata malobrojni kirurzi, sekundarni liječnici i drugo medicinsko osoblje kirurško-ginekološkog odjela bjelovarske bolnice danonoćno su pružali redovitu kiruršku i ratnokiruršku pomoć civilima i vojnicima svih postrojbi grada Bjelovara i okolice u sjeverozapadnoj Hrvatskoj, poštujući medicinsko-deontološke i ratne klauzule. Liječeno je 850 strijelnih i eksplozivnih ratnih rana u bjelovarskoj bolnici tijekom 1941.–1945.; učinjena su 53 velika kirurška zahvata u općoj i lumbalnoj anesteziji i velik broj u lokalnoj anesteziji. U bolnici je od posljedica strijelnih i eksplozivnih rana umrlo 116 ljudi.

Descriptors: Military medicine – history; General surgery – history; World War II

Summary. During the World War II, surgeons, secondary physicians and other medical personnel of the Surgical-Gynecologic Department of the Bjelovar General Hospital provided continuous surgical care to civilians and soldiers in the city of Bjelovar and its surroundings in the Northwest Croatia, respecting all medical, deontological and war stipulations. In the period 1941–1945, 850 shotgun and explosion war wounds were treated in the Bjelovar Hospital. Fifty-three major surgical procedures were performed in general and lumbar anesthesia, and a large number in local anesthesia. As a consequence of shotgun and explosion wounds 116 people died in the Hospital.

Liječ Vjesn 2009;131:93–99

Malobrojni kirurzi prve polovice XX. stoljeća bili su nositelji kirurških operacijskih programa u tadašnjim bolnicama u Hrvatskoj. Na početku II. svjetskog rata u Bjelovaru su postojale: Banovinska bolnica, Dom narodnog zdravlja, Školska poliklinika, Venerična ambulanta i bivši privatni sanatorij prim. Karlića »Villa Maria«. U bolnici su postojali kirurško-ginekološki odjel (šef-prim. dr. Josip-Joza Jagodić), interni i zarazni odjel (šef-prim. dr. Franjo Fanton) i dermatovenerološki odjel (šef-prim. dr. Bela Milhofer). Potonja dva odjela smještena su u zgradi bivše vojne bolnice iz 1845. godine, dok je kirurško-ginekološki odjel bio u zgradi koja je otvorena 1924. godine (slika 1.). Odjel je bio suvremeno obnovljen instrumentarijem i organizacijski uređen namještenjem prim. dr. J. Jagodića 1940. godine za ravnatelja i primarnog liječnika. U istočnom i zapadnom dijelu prizemlja odjela bila je uprava bolnice, sobe za endoskopiju (cistoskopija, rektoskopija) i rendgensku dijagnostiku, sobe ravnatelja, sekundarnih liječnika, bolničarki-instrumentarki i rađaonica. U produžetku sjeverne strane prizemlja nalazio se suvremeno uređen operacijski trakt s dvije operacijske dvorane i nusprostorijama za anesteziju i sterilizaciju. Na prvom katu bile su bolesničke sobe za kirurške i ginekološke bolesnike te babinjače.[1–4]

Njemačke trupe ušle su u grad Bjelovar 10. travnja 1941. godine, a 1943. godine Karlićev sanatorij pretvoren je u njemačku vojnu bolnicu.[1,5] Premda je Bjelovar tijekom II. svjetskog rata bio relativno pošteđen direktnih razaranja, u okolnim bilogorsko-moslavačkim mjestima i šumama vodile su se stalne borbe. U bolnicu su primani na liječenje bolesni i ranjeni civili, djeca, domobrani, partizani, ustaše i Nijemci. Bolničko liječničko i neliječničko osoblje bezuvjetno je obavljalo svoju zadaću prolazeći osobne tragedije, razapeto između politike, rata i »dobrosusjedskih« odnosa.

U razdoblju tijekom II. svjetskog rata, 1941.–1945. godine istraživani su uvjeti rada, osoblje (liječnici, bolničarke, bolničari), bolesnici / ranjenici, prijamne dijagnoze i uzroci smrti, vrste ratnokirurških operacija zahvata i metode anestezije na kirurško-ginekološkom odjelu bjelovarske bolnice. Podatci su crpljeni iz prijamnih zapisnika, matičnih knjiga, mrtvarnika i operacijskih protokola bjelovarske bolnice (1941.–1943.), pisama i privatnih zbirki obitelji zaslužnih liječnika i drugog osoblja koji su radili na kirurško-ginekološkom odjelu bolnice tijekom II. svjetskog rata, te iz nekih objavljenih članaka o zbivanjima tijekom II. svjetskog rata u Bjelovaru i okolici.

Podatci iz nedaleke medicinske i hrvatske prošlosti koji počivaju u arhivalijama trebaju biti sistematizirani i objavljeni: ovo je jedan od prikaza života i rada naših kolega i medicinskog osoblja u ratnim uvjetima u jednoj gradskoj bolnici s tradicijom.

Organizacija kirurške službe u bjelovarskoj bolnici 1941.–1945.

Godina 1941.

Prve ratne godine liječnici operateri bili su kirurzi prim. dr. Josip Jagodić, dr. Ljubica Bosner i dr. Đorđe Bastaić (do 15. 7. 1941.). Kraće vrijeme početkom II. svjetskog rata, od 5. 4. do 20. 4. 1941. umjesto prim. dr. Josipa Jagodića koji bijaše uhapšen, operira prim. dr. Velimir Guteša, koji potom

* **Klinika za ginekologiju i porodništvo Medicinskog fakulteta i Opće bolnice »Sveti Duh« u Zagrebu** (dr. sc. Dubravko Habek, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. D. Habek, Klinika za ginekologiju i porodništvo Medicinskog fakulteta i Opće bolnice »Sveti Duh«, Sveti Duh 64, 10 000 Zagreb

Primljeno 18. travnja 2008., prihvaćeno 31. prosinca 2008.



Slika 1. *Kirurško-ginekološki odjel bjelovarske opće bolnice tijekom II. svjetskog rata*
Figure 1. *Department of Surgery and Gynecology of the Bjelovar General Hospital during World War II*

odlazi iz bjelovarske bolnice. Liječnici-stažisti jesu dr. Erak, dr. Čohar i dr. Hellenbach, koji boravi na odjelu nekoliko mjeseci i asistira kirurškim zahvatima. Vjerojatno se radi o njemačkom liječniku koji asistira prilikom operacija, što je tada bilo uobičajeno u okupiranim mjestima. Bolničke dokumente (kao u. z. ravnatelj bolnice), potpisuje stanoviti dr. Brünckmann o kojem nema drugih podataka, a upravitelj bolnice bio je Rukavina, u čijem stanu u istočnom krilu prizemlja bolničke zgrade prim. dr. J. Jagodić, nakon Karlićeva privatnoga, otvara prvo bolničko rodilište.[1,4,6]

Prim. dr. Josip (Joza) Jagodić (Osijek, 17. 2. 1897. – Osijek, 25. 1. 1973.) završio je medicinski studij u Pragu 1922. godine, radi u osječkoj Zakladnoj bolnici na kirurškom, a potom i na ginekološkom odjelu (1935.–1940.). Učio je i radio sa slavnim hrvatskim kirurzima, prim. dr. Belom Fischerom i prof. dr. Vatroslavom Florschützom. U Osijeku je učinio prvu direktnu transfuziju krvi i ušio ubodnu ranu srca. Bio je kirurg i ginekolog, a godine 1932. postao i primarijus. Mobiliziran na ratište u travnju 1941., bijaše zarobljen *»kod Niša osam nedjelja«*.[6] U Bjelovaru radi gotovo dva desetljeća, prolazeći havariju rata i života, pod čestim istragama svih sukobljenih vojski, hapšen i logorovao nekoliko puta. Pod bajunetama, u »lisicama« iz zatvora praćen policijom, operirao je civile, vojnike i časnike svih profila. Zapisao je*: »Iz zatvora vodili su me pod bajunetima u bolnicu na operacije i opet natrag u zatvor.«...* Jednom prilikom bijaše kažnjen i novčanom kaznom od 70.000 kuna. Skrivao je u bolnici ranjenike i bolesne svih nacionalnosti i vjeroispovijesti, tako da su u višekrevetnim bolesničkim sobama nerijetko bili jedan uz drugoga ranjeni civili, Nijemci, domobrani, ustaše i partizani.[6] Prim. dr. J. Jagodić ostaje i nakon rata u Bjelovaru na funkciji ravnatelja i kirurga-ginekologa do godine 1958. kada napušta Bjelovar. Osnovao je prvo bolničko rodilište (1940.), obnovio cjelokupni kirurški i ginekološki instrumentarij, otvorio moderni laboratorij, odjel za otorinolaringologiju (1953.), pedijatriju (1956.) i ginekologiju s porodništvom (1956.), kojem je i prvi šef. Operirao je s malobrojnim suradnicima sav program iz kirurgije, ginekologije i porodništva u skladu sa stručnim i znanstvenim spoznajama toga vremena. Uredio je i bolnički eksterijer koji i danas krasi prekrasna japanska trešnja pod prozorima kirurškog i anesteziološkog odjela bjelovarske bolnice. Postumno, dana 24. veljače 2002. odlikovan je visokim odličjem države Izrael *»Pravednik među narodima«* za zasluge tijekom II. svjetskog rata.[1,4,6–8] Slika 2. prikazuje prim. dr. J. Jagodića u operacijskoj dvorani kirurško-ginekološkog odjela bjelovarske bolnice tijekom II. svjetskog rata.



Slika 2. *Prim. dr. Josip (Joza) Jagodić, kirurg i ginekolog (1897.–1973.)*
Figure 2. *Prim. Dr. Josip (Joza) Jagodić, surgeon and gynecologist (1897–1973)*

Prim. dr. Velimir Guteša, kirurg, također osječki đak, bio je prvi ravnatelj i kirurg u staroj sušačkoj bolnici od 1927. godine. Operirao je u Bjelovaru tijekom travnja 1941. godine, a kasnije radi ponovno kraće vrijeme u sušačkoj bolnici nakon II. svjetskog rata.[4,7]

Dr. Đorđe Bastaić (Šid, 1901.–Zagreb, 5.2.1975.), kirurg, radi u bolnici od 1935. do srpnja 1941. kao sekundarni liječnik, a kasnije radi do umirovljenja u socijalnom osiguranju u Zagrebu.[1,4]

Njegu bolesnika, poslove bolničke logistike, odjelnih bolničarki i operacijskih sestara (instrumentarke, anestetičarke) obavlja 12 časnih sestara milosrdnica-bolničarki koje su na službi u bjelovarskoj bolnici od godine 1884. Glavna instrumentarka tijekom ratnih godina bila je č.s. Elizabeta Mariach, svjetovnoga imena Marija Janušić (26. 10. 1896.–10. 11. 1978.).[4,9]

Tijekom 1941. godine učinjeno je 567 velikih ratnokirurških i »mirnodopskih« kirurško-ginekoloških operacija (laparotomija, hernioplastika, torakotomija, vaginalnih korektivnih operacija, kraniotomija, amputacija...).[4,11] Krajem 1941. godine i u prva tri mjeseca 1942. godine zbog nedostatka inhalacijskog anestetika etera, rabi se kloroform za opću inhalacijsku anesteziju. Za operacije donjih ekstremiteta, zahvate u maloj zdjelici i trbuhu rabi se lumbalna anestezija (*rachianaesthesia)* lokalnim anestetikom tropakokainom ili, rijetko, perkainom kod operacija želuca i duodenuma. Rabi se i lokalna infiltracijska anestezija novokainom (*N.S.-Novocaini solutio*) kod manjih zahvata i operacija kila, trepanacija, obrade rana.[11] Iz operacijskoga protokola izdvajam neke operacije iz ratne kirurgije:[11] 18. 5. 1941. operiran je vojnik zbog*: Vulnus abdominis penetrans. Haematuria. »Nađe se da je probijen duodenum i jejunum na dva mjesta i mezenterij na dva mjesta.« Op: Suturae int. tenui et mesenterii.* Anest.: Aether, Fecit: dr. Bosner. Operi-

ran je 23. 5. 1941. 18-godišnji vojnik: *Vulnus sclopetarium thoracis penetrans. Op.: Thoracotomia. Resectio costae,* Anest.: N. S. Fecit: dr. Bosner. Dana 11. 11. operiran je 21-godišnji vojnik: *Dg.: Vulnus sclopetarium thoracis et abdominis. Laesio intestini crassi. Op.: Laparotomia exploративa*, Anest.: Aether. Fecit: Prim. dr. Jagodić

Ove godine hospitalizirani ranjenici jesu civili, redovi i ustaše. Veći broj pripadnika raznih postrojbi i civilnog pučanstva leži na internom i dermatovenerološkom odjelu zbog internističkih bolesti, abdominalnog tifusa i pjegavca, difterije, malarije tercijane, recidiva malarije, enterokolitisa, piodermije, skabijesa... Zamjetan je i broj počinjenih samoubojstava ili pokušaja samoubojstava, ranjenika / ozlijeđenika s razderotinama, reznim i ubodnim ranama (*vulnera lacerata, scissa, icta),* opeklinama i kompliciranim prijelomima kostiju te višestrukim ranama tijela zbog udaraca *(vulnera contusiva corporis).* Potonje ozljede primjećuju se u većem broju tijekom travnja 1941. godine, dok tijekom svibnja, lipnja i srpnja nema liječenih ranjenika ili ozlijeđenika od ratnih rana na kirurško-ginekološkom odjelu bolnice; primjećuje se civilna, mirnodopska kirurško-ginekološka problematika i povećanje broja fizioloških i patoloških bolničkih poroda.[11–13]

Godina 1942.

Liječnici operateri jesu kirurzi, prim. dr. J. Jagodić, dr. Lj. Bosner (do rujna 1942.), sekundarni liječnik dr. Svetozar Begić (od travnja 1942.) i kirurg dr. Stanislav (Stanko) Stebnicki (od 31. 12. 1942.).

Dr. Ljubica Bosner (Rijeka, 2. 2. 1902.–Rijeka, 21. 10. 1990.), sekundarna liječnica-kirurginja, nakon završena zagrebačkoga Medicinskog fakulteta, uči kirurgiju u Ogulinu kod prim. Longhina. Od 1935. nakon sedam godina staža u bjelovarskoj bolnici, u rujnu 1942. odlazi na novu dužnost ravnateljice i kirurginje u Petrinji, a potom u Zagreb i Varaždin, pa upraviteljice i kirurginje bolnice u Malom Lošinju. Vraća se 1946. u rodnu Rijeku, gdje postaje primarijusom kirurgije i zaslužuje mirovinu[1,4,10,12] (slika 3.).



Slika 3. *Prim. dr. Ljubica Bosner (1902.–1990.), kirurg*[12]
Figure 3. *Prim. Dr. Ljubica Bosner (1902–1990), surgeon*[12]

Dr. Svetozar Begić (1916.–Švicarska, 1989. ?), sekundarni liječnik kirurško-ginekološkog odjela koji je tijekom rata kraće vrijeme radio i u partizanskim postrojbama, nakon rata odlazi na specijalizaciju iz ginekologije i opstetricije u Kliniku za ženske bolesti i porode u Zagrebu. Godine 1954. dolazi na mjesto šefa ginekološko-porođajnog odjela bolnice u Slavonskom Brodu, postaje prvim doktorom medicinskih znanosti i primarijusom (slika 4.). Odlazi u Švicarsku godine 1967. gdje radi kao ginekolog do umirovljenja.[1,4,5]



Slika 4. *Prim. dr. sc. Svetozar Begić, sekundarni liječnik (1916.–1989 ?)*
Figure 4. *Prim. Dr. sc. Svetozar Begić, secondary physician*

Dr. Stanislav Stebnicki (slika 5.), po dosadašnjim spoznajama kirurg mobilizirani od strane Njemačke vojske, radi u bjelovarskoj bolnici tijekom ratnih godina, od studenoga 1942. godine. Početkom 1946. godine odlazi iz Bjelovara u Poljsku, u rodni Krakow kamo vodi i svoju suprugu, rođenu Bjelovarku.[1,4]



Slika 5. *Dr. Stanislav Stebnicki, kirurg*
Figure 5. *Dr. Stanislav Stebnicki, surgeon*

Stažist, pa bolnički liječnik je i dr. Erak koji obavlja male kirurške zahvate i u jednom slučaju amputaciju nadlaktice. Bolnički stažisti i sekundarni liječnici jesu dr. Predanić, dr. Neda Kraljek Koršić (1918.–2008.), dr. Marko Koršić i dr. Blanka Vidoša. Potonji stažisti i sekundarni liječnici pretežito rade na interno-zaraznom odjelu, antituberkuloznom dispanzeru i odjelu, a rjeđe sudjeluju u radu kirurškog odjela.[1,4] Zamjetan je velik broj tuberkuloznih pripadnika domobranskih postrojbi, kao i epidemija pjegavca i trbušnoga tifusa u domobrana.[13] Učinjeno je 619 velikih operacija na kirurško-ginekološkom odjelu od kojih i ratnokirurške operacije; od njih izdvajam:[4–11] 1. 1. 1942., u 16-godišnjega voj-



Slika 6. *Iz operacijskog protokola kirurško-ginekološkog odjela bjelovarske bolnice, 1941.–1945.*

Figure 6. *From operative protocol of the Surgical-Gynecologic Department of the Bjelovar Hospital, 1941–1945*

nika: *Vulnus sclopetarium abdominis et intestini ilei. Op.: Revisio cavi abdominis. Suturae intestini*. Anest.: Chloroform 35 g. Fecit: prim. Jagodić. Učinjena je kraniotomija u 43-godišnjega vojnika: *Vulnus sclopetarium capitis. Impressio cranii. Op.: Revisio. Trepanatio*. Anest.: Aether. Fecit: dr. Bosner; 1. 10. 1942. u 27-godišnjeg vojnika: *Vulnus sclopetarium thoracis et ruptura renis sin. Op.: Nephrectomia.* Anest.: Aether. Fecit: prim. dr. Jagodić. Četiri amputacije ruku i nogu učinjene su zbog strijelnih rana ili posljedičnih gangrena. Učinjena je i prva transfuzija krvi u bjelovarskoj bolnici.[4,11] U ranjenog liječnika dr. F. B., prim. dr. Jagodić izvršio je prvu transfuziju krvi dana 4. 2. 1942., a retransfuziju 9. 2. 1942.; *Dg.: Vulnus punctum thoracis. Op.: Transfusio sanguinis.* Anest: N.S. Zbog posljedičnog empijema prsišta nakon ubodne rane, prim. dr. Jagodić učinio je resekciju rebara i torakotomiju s evakuacijom gnoja u bjelovarskoga liječnika.

U bolnicu je primljen na liječenje i *»ratni invalid«* zbog: *»tane u plućima lijevo«*, no otpušten iz bolnice kao *»neizliječen«*.[13] Uz ranjeno i bolesno civilno pučanstvo operiraju se i njemački časnici i vojnici, domobrani i ustaše. Tako se 22. 1. 1942. prima i operira njemački časnik: *Dg.: Cholecystitis gangraenosa perforativa. Peritonitis diffusa. Op.: Cholecystectomia. Drainage*. Anest.: Rachi. Fecit: prim. dr. Jagodić. Operiraju se i dva njemačka vojnika 19. i 20. 11. 1942.: *Dg: Appendicitis subacuta*. *Op.: Appendectomia*. Anest.: Rachi. Fecit: prim. dr. Jagodić. Operiran je i teško ranjeni njemački vojnik R. L., 30. 11. 1942.: *Vulnus sclopetarium suprarenalis. Op.: Laparotomia*. Anest.: Aether. Fecit: prim. dr. Jagodić.

Većim priljevom ranjenika, bolnica ponovno postaje »vojna i gradska«. Liječe se komplikacije ratnih strijelnih ozljeda: flegmone, apscesi i frakture.[13,14] U jeku rata operira se redoviti operacijski program, a između ostalih i dječja kirurška problematika. Tako prim. dr. Jagodić operira 31. 11. 1942. u eterskoj narkozi, 2,5-godišnje dijete V. P. zbog ingvinalne kile, hernioplastikom po Czernyju.[11]

Godina 1943.

Bolesničke sobe i hodnici čitave »stare bolnice« prepuni su ranjenih i bolesnih-rekonvalescenata-domobrana, »naseljenika«, izbjeglica iz Bosne (Vrlika, Kupres), s trbušnim tifusom, pjegavcem i skabijesom (i posljedičnom piodermijom).[11–12] Liječe se ranjeni civili, ustaše, domobrani, Nijemci (oružnici) i partizani. Tako se samo u jednom danu, 20. 2. 1943. prima na bolničko liječenje 18 ranjenih domobrana, a dana 28. 11. 1943., 8 ranjenih njemačkih oružnika.[13] Značajna je ponovna hospitalizacija većeg broja domobrana zbog trbušnog tifusa i pjegavca tijekom travnja 1943. Nakon bolničkog liječenja domobrani se šalju na oporavak u pričuvnu domobransku bolnicu u gradu.[13]

Tri su liječnika-operatera na kirurško-ginekološkom odjelu: prim. dr. J. Jagodić, dr. S. Stebnicki i dr. S. Begić. Ukupno je učinjeno 517 velikih operacija u primljenih bolesnika ili ranjenika.[11] Bila su čak 133 bolnička fiziološka i 14 prijevremenih poroda.[4] Ponovno je uhapšen prim. dr. Jagodić, tako da su nerijetko jedini operateri preostala dva mlada liječnika. Uz prim. dr. Jagodića uhapšen je i županijski liječnik dr. Filipović. Liječnički pomoćnik, bolničar (pričuvni domobran) Andrija Major, šalje partizanima lijekove i zavojno tvorivo.[5]

Veći je broj amputacija i laparotomija s kompliciranim zahvatima na organima (npr. tri rupture jetre i jedanput slezene, bubrega) kod ratnih ozljeda.[11,14] Između ostalih izdvajam:

Operiran je 18-godišnji vojnik: *Dg.: Vulnus sclopetarium thoracoabdominalis. Laesio hepatis. Op.: Laparotomia explorativa. Suturae diaphragmae.*Anest.: Aether. Fecit: dr. Begić. 22. 9. 1943. operiran je vojnik, *Dg.: Vulnus sclopetarium dorsi. Laesio renis dex..Op.: Nephrectomia dextra.* Anest.: Aether. Fecit: prim. dr. Jagodić. 19-godišnji M.W. operiran je: *Dg.: Vulnus sclopetarium abdominis. Laesio intestini crassi*. *Op.: Laparotomia. Suturae intestini. Resectio omenti*. Anest.: Aether. Fecit: prim. Jagodić. Tijekom godine, prim. dr. Jagodić, dr. Stebnicki i dr. Begić operiraju četiri njemačka vojnika i časnika zbog akutnoga apendicitisa, učinivši apendektomiju u eterskoj narkozi.[11] Prim. dr. Jagodić u dva njemačka i jednog hrvatskog vojnika ordinira transfuziju krvi: dana 10. 10. 1943. u F. F. primljenog zbog strijelne ozljede trbuha: *Vulnus sclopetarium abdominis. Laesio colonis sygmoidei*. *Op.: Laparotomia. Suturae colonis. Transfusio sanguinis*. Anest.: Aether. Fecit: prim. dr. Jagodić. Navedeni njemački dočasnik umro je 11. 10. 1943., a kao uzrok smrti upisano je: *Vulnus sclopetarium abdomi-*

nis. Peritonitis. U 26-godišnjeg Z. B. učini se transfuzija 400 ccm krvi dana 18. 11. 1943.: *Dg: Anaemia acuta*. Dana 30. 11. zaprima se J. K., kod kojeg se ne navodi operacijski zahvat, nego samo transfuzija: *Dg.: Vulnus sclopetarium femoris sin. Anaemia acuta*. *Op.: Transfusio sanguinis 500 ccm*. Zaprima se i devetogodišnji dječak, T. M. 27. 2. 1943., koji istoga dana umire od posljedica eksplozivnog ranjavanja, a sahranjen je 1. 3. 1943. *Dg.: Vulnera explosiva corporis et capitis.*[13,14] Liječe se i komplikacije ratnih strijelnih ili eksplozivnih ozljeda: *empyema, laesio nervi radialis, laesio arteriae brachialis, laesio plexus brachialis, laesio nervi ischiadici, paresis nervi facialis, erysipelas.*[11,13]

Godina 1944.

Bijeda i nemogućnost nabave medicinskoga potrošnog materijala navode prim. dr. Jagodića da sam kupuje lokalni anestetik tropakokain i sapun za pranje ruku. Bolnici dariva i šivaći materijal, svilu i catgut, zavoje i gazu gotovo tri godine.[4,6] U bolnici se liječe ranjeni civili, djeca, domobrani, ustaše i Nijemci. Bolnica i grad prepuni su izbjeglica s Kupresa s putničkim bolestima: skabijesom, pjegavcem i tifusom. Tako se dana 15. 1. 1944. zaprima na kožnovenerični odjel 27 oboljelih izbjeglica od skabijesa s piodermijom.[13]

Liječnici operateri su i dalje prim. dr. Jagodić, dr. Stebnicki i dr. Begić, a ovogodišnja sekundarna liječnica kirurško-ginekološkog odjela je dr. Blanka Vidoša.[1,4] Godine 1944. na službu dolaze č. s. milosrdnica Damascena (Katica Šoltić) i njezina sestra Angjela Šoltić, kao operacijske bolničarke koje i nakon rata rade na poslovima instrumentarki i anestetičarki, uz već poznate časne sestre bolničarke i glavnu operacijsku sestru č. s. Elizabetu.[4,9] Na službi je i pet dugogodišnjih priučenih »civilnih« bolničara i šest bolničarki. Nedostaje operacijski protokol za godine 1944. i 1945.[1,4] Između ostalih, primljeni su u bolnicu sljedeći ranjenici s teškim ratnim ozljedama:[13–15] 13. 1. 1944. prima se ranjeni 24-godišnji domobran F. C. koji umire 14. 1.*: Vulnera sclopetaria cruris utrisquae. Fractura complicata cruris dextri;* 22. 1. 1944. prima se 24-godišnji vojnik, koji umire 3. 2. 1944.*: Vulnus sclopetarium thoracis; i*stoga dana kad je zaprimljen, 26. 5. 1944., umro je od posljedica teškog ranjavanja 20-godišnji domobran: *Vulnus sclopetarium thoracis. Laesio tracheae. Emphysema cuti. Pneumothorax l. sin. cum atelectasim pulmonis.*

Godina 1945.

Partizani ulaze u grad Bjelovar 4. 5. 1945., a bombardiranjem gradski sakralni objekti bivaju značajno oštećeni.[16] Čitava bolnica se evakuira 1. 5. 1945. Nakon svršetka rata bolnica ostaje potpuno osiromašena, bez instrumentarija, ljudstva i opreme. Dobrovoljnim sabiranjem skupilo se kreveta, posteljine i rubenine, a prim. dr. Jagodić bolnici dariva svoj privatni instrumentarij i određenu količinu lijekova, kako navodi u svom pismu: *»tako da je bolnica kako tako mogla raditi«.* Bolesnici nisu primani u bolnicu kraće vrijeme, što se vidi iz uredno vođene bolničke dokumentacije u kojoj manjkaju podatci od 24. 4. do 7. 6. 1945. Prim. Jagodić ponovno je imenovan za ravnatelja bolnice odlukom ministra zdravstva dr. A. Koharevića.[4,6,13] Nakon svršetka II. svjetskog rata i uspostavljanja civilnog zdravstva, operateri su i dalje prim. dr. Jagodić, dr. Stebnicki i dr. Begić. Dana 25. 10. 1945. dolazi kao stažist, pa sekundarni liječnik, a potom specijalizant kirurgije dr. Ivo Bićanić (21. 9. 1919.–17. 12. 1995.), koji ostaje u Bjelovaru do kasnih pedesetih. Zapošljava se i prva stalna bolnička primalja, Marija Dobrošek (9. 8. 1914.–25. 8. 2001.), dotadašnja bjelovarska gradska primalja, koja je nerijetko pružala primaljsku pomoć i ženama, koje su tijekom rata rađale izvan okupiranog Bjelovara, po šumama i zaseocima.[1,4,13,14]

Neposredno prije i nakon svršetka rata zamjetan je velik broj »poslijeratnih ratnih eksplozivnih rana« *(vulnera explosiva corporis, capitis)* napose u djece i civilnog agrarnog pučanstva. Tako je od 1. 1. do 15. 4. 1945. zaprimljeno 16-ero ranjene djece na bolničko liječenje i operaciju zbog eksplozivnih rana.[13,14] Zaprimljen je i operiran 10. 2. 1945. oružnik zbog ustrijelne rane trbuha, a umro 11. 2. 1945.: *Vulnus sclopetarium abdominis. Ruptura colonis et hepatis.* Dana 26. 2. 1945. prima se i operira 26-godišnji domobran, a umire zbog sepse i embolije nakon operacije 5. 3. 1945.: *Vulnus explosivum et fractura complicata femoris sin. Sepsis. Embolia.*

Rasprava i zaključak

Tijekom II. svjetskog rata malobrojni liječnici kirurzi i sekundarni liječnici kirurško-ginekološkog odjela bjelovarske bolnice danonoćno su pružali redovitu kirurško i ratnokirurško pomoć civilnom pučanstvu, vojnicima svih postrojbi grada Bjelovara i okolice, poštujući medicinsko-deontološke i ratne klauzule. Bjelovarski su kirurzi prethodno stekli izvanrednu edukaciju iz tzv. mirnodopske i ratne kirurgije operirajući čitav spektar operacijskih zahvata. Premda je broj upisanih velikih ratnokirurških zahvata bio nevelik, očito su primarno operirani u okolnim trupnim ratnim, priručnim bolnicama u okolici Bjelovara, dok su teže operacije obavljane u bolnici.

Tzv. mali ratnokirurški zahvati (primarne obrade ratnih rana, incizije, repozicije prijeloma i iščašenja) kod bolničkih ranjenika koji su dolazili u bolnicu nisu upisivani u protokol »velikih operacija«, što se i vidi u rasponu velikih kirurških zahvata i broja primljenih i kirurški liječenih iz tablice 1. i 2. Također, protokoli tzv. malih kirurških zahvata potpuno manjkaju za ratne godine, a nema ni protokola velikih operacija iz godine 1944. i 1945., tako da je realna procjena kirurških zahvata kojih je zasigurno bilo sve više s obzirom na priljev ranjenika, nemoguća. Broj ranjenika primljenih u bolnicu pokazuje povećanje od 1,6% godine 1941. do 13% u prvim mjesecima 1945. godine. Najveći broj ranjenika primljen je na bolničko liječenje godine 1943., njih 341 ili 8,2% od ukupnog boja primljenih u bolnicu.[13] Ukupno je liječeno 850 ratnih strijelnih ili eksplozivnih ozljeda, što iznosi 5,2% od velikog broja primljenih i liječenih u bolnici. Najveći broj strijelnih ili eksplozivnih rana od ukupnog broja liječenih ili umrlih odnosi se na ozljede okrajina (59%), prsišta (14%), trbuha (11%), a potom i glave (8%) (tablica 2.). Po statistikama raznih vojski tijekom II. svjetskog rata također su ranjavanja okrajina bila najčešća i iznosila oko 72%, glave 10–12%, prsišta oko 6%, trbuha oko 4%, a kralježnice i kralježnične moždine od 0,2–1%.[17] U ratno-

Tablica 1. *Velike ratnokirurške operacije na kirurško-ginekološkom odjelu Opće bolnice Bjelovar 1941.–1943*[11]

Table 1. *Major war surgery operations in the Surgical-Gynecologic Department of the Bjelovar General Hospital during 1941–1943*[11]

Kirurški zahvat Surgical procedures	1941.	1942.	1943.	Ukupno Total
Craniotomia	1	1	0	2
Thoracotomia	1	1	0	2
Laparotomia	7	4	8	19
Amputatio extremitatis	1	4	10	25
Revisio vulneris et extractio globuli	3	1	1	5

Tablica 2. *Ratne strijelne i eksplozivne ozljede liječene u bjelovarskoj bolnici 1941.–1945.*
Table 2. *Shotgun and explosion war wounds treated in the Bjelovar Hospital during 1941–1945*

	Ozljede glave Head wounds	Ozljede prsišta Chest wounds	Ozljede trbuha Abdominal wounds	Ozljede okrajina Extremities wounds	Ozljede kralježnice Spinal wounds	Ozljede gluteusa Gluteal wounds	Multiple ozljede tijela Multiple body wounds	Ukupno liječenih u bolnici Total treated in hospital	Ukupno liječenih ratnih rana Total treated war wounds (%)
1941.	4	16	8	33	1	5	1	4240	68 (1,6%)
1942.	10	19	10	61	1	4	6	4590	111 (2,4%)
1943.	24	41	33	225	1	7	10	4123	341 (8,2%)
1944.	25	39	28	141	4	4	8	2790	249 (8,9%)
1945.	12	4	11	42	2	1	9	623	81 (13%)
Ukupno Total (%)	75 (8%)	119 (14%)	90 (11%)	502 (59%)	9 (1,05%)	21 (2,4%)	34 (4%)	16366	850 (5,2%)

Tablica 3. *Broj umrlih od strijelnih i eksplozivnih ratnih ozljeda po pripadnosti i mjestu ranjavanja u bjelovarskoj bolnici 1941.–1945.*
Table 3. *Mortality due to shotgun and explosion war wounds in the Bjelovar Hospital during 1941–1945*

	1941.		1942.				1943.				1944.				1945.			
	T	A	G	T	A	E	G	T	A	E	G	T	A	E	G	T	A	E
Žandar/Gendarmes		1																
Redovi/Privates		2		1	1										1			
Civili/Civilians	2	5			3	3	3	6	3	1	2	3	3		2	2	1	
Domobrani/»Domobrans«	1		1	1	2	1		6	1	1		5		4				1
Ustaše/Ustase			1	1	2	1	2		3	3	1	4	4	4				
Nijemci/Germans					1		3	1	2	1			5	1			1	
Partizani/Partisans							2		2					1		1		
Kozaci/Kozaks											1		2					

Kratice/Abbreviations: G – glava/head; T – thorax; A – abdomen; E – ekstremiteti/extremities

-kirurškom iskustvu Brigadne sanitetske stanice 105. brigade Hrvatske vojske iz Bjelovara u Domovinskom ratu, na strijelne i eksplozivne ratne ozljede glave otpada približno 8,4%,[18] premda su se način ratovanja i oružje u znatnoj mjeri promijenili.

Najveća smrtnost je upravo zbog ekstenziteta ozljede ili iskrvarenja. Tako je ona kod ozljeda glave oko 30%, prsišta oko 25%, a kralješnice oko 70%.[17] U Mrtvarniku bjelovarske bolnice jasno su vidljivi uzroci smrti kod ranjenika primljenih u bolnicu,[12,14] dok je velik broj žrtava rata sahranjen po okolnim šumama i jamama, čega smo svjedoci tek danas. Oni koji su umrli izvan bolnice (*extra muros*) upisivani su u matice umrlih dotičnih župa Bjelovara i bjelovarskog kraja ili *nigdje.* Tako se uz temeljne prijamne dijagnoze strijelnih ili eksplozivnih rana navode kao uzroci smrti iskrvarenje, posljedične infekcije ili ekstenzivne ozljede: *exsanguinatio, anaemia acuta, haematothorax; sepsis, gangraena, phlegmona, osteomyelitis, meningitis, peritonitis diffusa, pneumonia, empyema, pyopneumothorax, tetanus; prolapsus cerebri (njem. Kopfschuss); embolia adiposa....* Sprovodi pokojnika bili su mogući na tri načina*: »po vojsci«, »po stranci«, i »po obitelji«.*[14] Zasigurno je smrtnosti pridonijela nemogućnost pravovremenog i adekvatnog liječenja hipovolemijskog ili traumatskog šoka (organiziranja transfuzije, infuzijskih otopina – koje su se tada davale supkutano u malim količinama) i ograničenog izbora antibiotika koji su tada bili na raspolaganju sulfonamide i rijetko penicilin.

Na koji su način ranjenici primani u bolnicu, prebacivani u tajnosti izvan grada i u gradsku bolnicu, bilo je poznato samo tadašnjim sudionicima rata. Bolnica je bila prepuna vojnika svih zaraćenih strana. Najveći broj ranjenika odnosio se na domobrane i civile. Stalna dežurstva liječnika, uhapšeni šef bjelovarske kirurgije, prim. dr. Jagodić koji je provodio dane u bjelovarskom zatvoru i logorima, stalni redoviti i hitni prijmovi civilnog stanovništva, vojske, djece, rodilja, obilježja su rada kirurško-ginekološkog odjela bjelovarske bolnice tijekom II. svjetskog rata. Velik broj velikih programskih i hitnih »mirnodopskih« i ratnih kirurških zahvata, bolničkih poroda i hospitaliziranih, dokazuje kontinuiranost rada u ratnim uvjetima. Bolničko osoblje djelovalo je stalno, a kirurški odjel i cijela bolnica ostala je i prava »građanska« u ratnim uvjetima, poput one prve bjelovarske bolnice iz doba Vojne krajine (oko 1782. godine) koja je nosila naziv *»Militär und Burger Spital«*.

ZAHVALA

Zahvaljujem prijatelju i kolegi dr. Vladimiru Ferenčaku na čuvanju ostavštine naših prethodnika.

LITERATURA

1. *Miculinić R.* Iz starije prošlosti bjelovarske bolnice. U: Medar M, Kudumija B. Bjelovarski zbornik 6. Bjelovar, Matica hrvatska, ogranak Bjelovar i Opća bolnica Bjelovar, 2003;15–30.
2. *Berghofer M.* Povijest zdravstvene službe u Bjelovaru. Zbornik stručnih radova Medicinskog centra »Dr Emilija Holik« u Bjelovaru. Povodom 125-godišnjice postojanja bolnice. Bjelovar, Medicinski centar Bjelovar, 1970;7–69.
3. *Bagarić M.* Projekti i izgradnja kirurškoga paviljona bjelovarske bolnice. Liječ Vjesn 2007;129:299–303.
4. *Habek D.* Povijest primaljstva, porodništva i ginekologije bjelovarskog kraja. Bjelovar, Grad Bjelovar i Županija bjelovarsko-bilogorska, Čvor Bjelovar, 2008.
5. *Bjelovarski zbornik 1989.* Bjelovar, Gradski muzej Bjelovar, 1989.
6. *Jagodić J.* Pismo s kraja pedesetih godina XX. stoljeća. Vlastita zbirka.
7. *Mlinarić I i sur.* Povijest kirurških struka u Hrvatskoj. Akademija medicinskih znanosti Hrvatske. Zagreb, 2002.
8. *Milošević B.* In memoriam. Prim. dr. Joza Jagodić. Med Vjesnik 1973; 5:63.

9. *Vračić B, Kovačić A.* Sestre milosrdnice sv. Vinka Paulskoga s Kućom maticom u Zagrebu 1845.–1995. Zagreb, II. Družbine filijale, 1998.
10. *Škarpa A.* Primarijus dr. Ljubica Bosner (1902.–1990.). In memoriam. Medicina, Rijeka 1991;27:59.
11. Operacijski protokol Kirurško-ginekološkog odjela bolnice Bjelovar 1937.–1943.
12. *Habek D.* Prve bjelovarske liječnice: porodničarka i kirurginje. Liječ Vjesn (u tisku).
13. Matična knjiga bolesnika Opće bolnice Bjelovar 1941.–1945. Državni arhiv Bjelovar 39P0-a-4.
14. Mrtvarnik Opće Bolnice Bjelovar 1941.–1945. Državni arhiv Bjelovar 39P0-a-8.
15. Popis žrtava II. svjetskog rata po Mrtvarniku Opće bolnice Bjelovar. Državni arhiv Bjelovar 124.
16. *Kožul S.* Stradanja u Zagrebačkoj nadbiskupiji za vrijeme Drugoga svjetskog rata i poraća. Društvo za povjesnicu zagrebačke nadbiskupije »Tkalčić«, Zagreb 2004.
17. *Uzelac V.* Ratna kirurgija. Biblioteka Vojnosanitetskog pregleda, 1956.
18. *Habek D.* Primary treatment of War Craniocerebral Injuries in Minimal Conditions. Int Rev Arm For Med Serv 1996;79:324–327.

* * *

Vijesti
News

HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR
HRVATSKO DRUŠTVO ZA UROGENITALNE I SPOLNO PRENOSIVE INFEKCIJE

organizira

1. HRVATSKI KONGRES O UROGENITALNIM I SPOLNO PRENOSIVIM INFEKCIJAMA
s međunarodnim sudjelovanjem

Grand hotel 4 opatijska cvijeta, Opatija
5.-7. lipnja 2009.

pokrovitelj
Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske

Teme:

1. Infekcije mokraćnog sustava
2. Infekcije genitalnog sustava žene
3. Prostatitis, epididimitis i orhitis
4. Infekcije uzrokovane humanim papilomavirusima
5. HIV/AIDS
6. Hepatitis kao spolno prenosiva bolest
7. Infekcije uzrokovane klamidijom trahomatis
8. Klasične spolno prenosive bolesti
9. Perinatalne infekcije
10. Sprječavanje spolno prenosivih infekcija
11. Bolničke urogenitalne infekcije
12. Slobodne teme

Opće informacije, registracija, hotelski smještaj, prijevoz:

ULIX putnička agencija, Miramarska 26, 10000 Zagreb
tel.: ++385 1 615-4090; fax: ++385 1 615-4092; e-mail: kongresi@ulixtravel.com

Više o kongresu na adresi: www.hdugi2009.com

Pisma uredniku
Letters to the Editor

Transvaginalna laparoskopski asistirana kolecistektomija: prvo hrvatsko iskustvo

Transvaginal Laparoscopically Assisted Cholecystectomy: A First Croatian Experience

Poštovani gospodine glavni uredniče,

U listopadu 2007. godine pisali smo o napretku minimalno invazivne kirurgije i razvoju najnovijega kirurškog koncepta – transluminalne endoskopske kirurgije kroz prirodne tjelesne otvore.[1] Ova nova kirurška grana, poznatija pod akronimom NOTES (Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery), otvorila je put prema kirurgiji bez vidljivih rezova i ožiljaka rabeći prirodne tjelesne otvore i lumen unutarnjih organa za pristup intraabdominalnom prostoru. Ovaj pristup tako pacijentima omogućuje maksimalno poštedan zahvat koji osim izvrsnog estetskog rezultata vodi i bržem i bezbolnijem poslijeperacijskom oporavku budući da nema rezova trbušne stijenke i svih uz to vezanih komplikacija. NOTES je zbog toga u kratko vrijeme postao obećavajuća alternativa postojećim operacijskim pristupima – laparotomiji i laparoskopiji pa zadnjih nekoliko godina ne prestaju istraživanja i rasprave kirurga i gastroenterologa vezane uz mogućnosti kliničke primjene i budućnost ove metode. Objavljeni su rezultati eksperimentalnih studija na životinjama, a nedavno i onih kliničkih na većim serijama bolesnika.

Laboratorij za eksperimentalnu kirurgiju Medicinskog fakulteta u Splitu, kao prva institucija u Hrvatskoj, uključio se u istraživanje ove nove kirurške grane. Prve eksperimentalne zahvate transluminalne endoskopske kirurgije kroz prirodne tjelesne otvore naš je tim izveo 29. lipnja 2007. godine,[1] nakon ishođenja potrebnih dozvola i mišljenja Etičkog povjerenstva. Tada je na svinji ispitano nekoliko različitih operacijskih NOTES pristupa rabeći fleksibilni endoskop: transgastrična eksploracija abdomena, simulacija apendektomije podvezivanjem i odstranjivanjem jajovoda te transvaginalna kolecistektomija i biopsija jetre. Ove su eksperimentalne operacije na svinjama bile važne za uvježbavanje operacijske tehnike NOTES-a, ali i za ispitivanje opreme i instrumentarija.[1]

Nakon tih prvih eksperimentalnih zahvata naš je tim izveo niz eksperimentalnih zahvata i na endoskopskim modelima s umjetnim organima i tkivima. Pri tome smo rabili fleksibilne i rigidne endoskope, odnosno instrumente iz fleksibilne endoskopije i laparoskopske kirurgije. I jedan od glavnih zahtjeva NOSCAR-a (Natural Orifice Surgery Consortium for Advancement and Research) kao krovne organizacije za istraživanje i unaprjeđivanje NOTES-a upravo je postojanje stabilne platforme koja bi omogućila sigurno izvođenje ovakvih zahvata fleksibilnim instrumentima.[2] Kako bi se nadišli ovi tehnički nedostaci, predloženo je postupno uvođenje NOTES metode smanjujući broj otvora, odnosno troakara u laparoskopskim operacijama i rabeći laparoskopske instrumente, dok bolje prilagođeni i savršeniji fleksibilni endoskopi ne budu dostupni i dokazano sigurniji. Osim tehničkih, uočeni su i nedostaci pristupa kroz pojedine prirodne otvore. Rezultati većine studija pokazali su da je transvaginalni pristup najsigurniji i tehnički najlakše izvediv. Osim toga, taj je pristup i najbolje ispitan jer se već dugo rabi i u ginekološkoj operativnoj praksi.[3,4]

Nakon izvedenih eksperimentalnih studija na životinjama i endoskopskim modelima, nakon pozitivnog mišljenja Hrvatskog društva za endoskopsku kirurgiju i odobrenja Etičkog povjerenstva KBC-a Split, primijenili smo NOTES na manjem broju bolesnika. Uzevši u obzir podatke iz literature i rezultate vlastitih eksperimentalnih studija, odlučili smo prve NOTES kolecistektomije izvesti transvaginalno, hibridnim postupkom (laparoskopski asistirano). Pri tome smo upotrebljavali postojeće laparoskopske instrumente, a operaciju su izveli iskusni laparoskopski kirurzi. Time su zadovoljene osnovne smjernice NOSCAR-a za sigurnu kliničku primjenu NOTES-a.

Ovdje iznosimo rezultate izvedivosti, učinkovitosti, trajanja kirurškog zahvata i poslijeoperacijskog tijeka prvih transvaginalnih laparoskopski asistiranih kolecistektomija. Tri bolesnice u dobi od 30, 40 i 61 godine su 7. veljače 2009. godine podvrgnute ovom zahvatu. Pacijentice su u općoj endotrahealnoj anesteziji postavljene u litotomijski položaj (Lloyd-Davies), a operater i asistent smješteni su najprije pokraj bolesnica, a potom između nogu. Kirurški zahvat započeo je 5-milimetarskim rezom uz gornji rub pupka kroz koji je upuhan CO_2 i postignut pneumoperitoneum od 12 mmHg. Kroz ovu inciziju uveden je prvi 5-milimetarski troakar (Ethicon Endo Surgery, Cinncinati, SAD) i 5-milimetarski laparoskop, kako bi se prikazao žučni mjehur i ulaz troakara, laparoskopa i instrumenata kroz stražnji forniks rodnice. Kroz taj su troakar u kasnijem tijeku operacijskog postupka uvedeni radni instrumenti. Drugi troakar uveden je kroz stražni forniks vagine, nakon kolpotomije. Kroz taj je troakar potom uveden 10-milimetarski kutni laparoskop. Kroz istu inciziju vagine uvedena je i dugačka laparoskopska hvataljka promjera 5 mm, kojom je uhvaćen infundibulum žučnog mjehura (sve Olympus, Tokio, Japan). Prikazano je i ispreparirano područje Calotova trokuta. Pri tome su upotrebljeni 5-milimetarski instrumenti uvedeni kroz supraumbilikalni troakar: hvataljka, kukasta elektroda i disektor s elektrokoagulacijom (sve Olympus, Tokio, Japan), postavljač kvačica i harmonični rezač (Ethicon Endo Surgery, Cincinnati, SAD). Pažljivo su prikazani, odvojeni od okolnog tkiva, klipani i prerezani cistični vod i arterija. Zatim je žučni mjehur postupno odvojen od svog ležišta. Žučni je mjehur nakon odvajanja stavljen u endoskopsku vrećicu (Ethicon Endo Surgery, Cincinnati, SAD) i odstra-

njen iz tijela transvaginalnim putem bez dodatnog proširivanja otvora na stražnjem forniksu. Nakon toga je izvedena endoskopska eksploracija trbušne šupljine, kako bi se provjerila hemostaza i isključile ozljede susjednih trbušnih organa. Nije utvrđeno krvarenje niti curenje žuči. Na kraju je zašivena koža na suprapubičnoj inciziji i rez kolpotomije, pojedinačnim spororesorptivnim koncem u jednom sloju (Vicryl plus, 2/0, Ethicon, Cincinnati, SAD).

Zahvat je bio izvediv u sve tri pacijentice bez intraoperacijskih komplikacija kao što su krvarenje, ozljeda žučnog mjehura ili žučnih vodova s curenjem žuči te ozljeda trbušnih organa. Nije bilo ni potrebe za postavljanjem dodatnih troakara ili konverzijom na klasični laparoskopski ili otvoreni postupak. Zahvati su u prosjeku trajali između 60 i 75 minuta. U poslijeoperacijskom tijeku nije bilo nikakvih komplikacija, niti su pacijentice imale potrebu za dodatnom analgezijom, koja je često potrebna nakon klasičnih laparoskopskih zahvata. Pacijentice su otpuštene iz bolnice nakon 24 sata.

Rezultati ove kliničke studije obećavaju. Dokazana je izvedivost, učinkovitost te izvanredan estetski rezultat zahvata, praktički bez vidljiva ožiljka na trbušnoj stijenci. I naša je studija dokazala sigurnost transvaginalnog pristupa za izvođenje endoskopske kolecistektomije, kada je izvode iskusni laparoskopski kirurzi s postojećim laparoskopskim instrumentima. S obzirom na dosadašnje iskustvo i rezultate ove kliničke studije vjerujemo da ovakav pristup nudi još brži oporavak, izostanak vidljivih ožiljaka i manju poslijeoperacijsku bolnost u odnosu na standardne laparoskopske zahvate. Smatramo da ovakav pristup nudi alternativu standardnim laparoskopskim operacijama, a kao hibridna metoda znači još jedan korak bliže 'čistim' NOTES zahvatima dok za njih ne budu ispunjeni svi uvjeti.

Zdravko Perko, Željko Mimica, Radoslav Stipić, Vedran Radonić
Klinika za kirurgiju, KBC i Medicinski fakultet u Splitu

Zoran Čala
Klinika za kirurgiju, OB Sveti Duh Zagreb i Medicinski fakultet u Zagrebu i Splitu

Tonka Bakotin
Zavod za anesteziju i intenzivno liječenje, KBC i Medicinski fakultet u Splitu

Jasenka Kraljević
KBC Split

Tomislav Strinić, Ivana Alujević Jakus
Klinika za ginekologiju i porodništvo, KBC i Medicinski fakultet u Splitu

Miroslav Šimunić
Klinika za internu medicinu, KBC i Medicinski fakultet u Splitu

LITERATURA

1. *Perko Z, Kraljević J.* Endoskopska transluminalna kirurgija kroz prirodne otvore – N.O.T.E.S. (N. O. T. E. S. – Natural orifice transluminal endoscopic surgery). Liječ Vjesn 2007;129 (10–11):371–2.
2. ASGE/SAGES Working Group on Natural Orifice Translumenal Endoscopic Surgery White Paper 2005. Gastrointest Endosc 2006;63: 199–203.
3. *Zornig C, Emmermann A, von Waldenfels HA, Felixmüller C.* Colpotomy for specimen removal in laparoscopic surgery. Chirurg 1994;65:883–885.
4. *Zornig C, Mofid H, Emmermann A, Alm M, von Waldenfels HA, Felixmüller C.* Scarless cholecystectomy with combined transvaginal and transumbilical approach in a series of 20 patients. Surg Endosc 2008;22 (6):1427–9.

Pogreška u medicini

Malpractice in medicine

Poštovani gospodine glavni uredniče,

Gotovo polovica Liječničkog vjesnika br. 11–12/2008. god. (studeni/prosinac) donosi referate o profesionalnoj odgovornosti liječnika za štete u medicini, koji su bili izneseni na simpoziju održanom u Zagrebu 28. 11. 2008. Liječnik koji pažljivo pročita referate neće dobiti potpuno jasnu predodžbu o najvažnijem pitanju: po kojim se kriterijima ocjenjuju njegove moguće pogreške u kaznenom i građanskome sudskom postupku? Osnovni razlog tomu treba tražiti u činjenici što organizator simpozija nije smatrao potrebnim uputiti poziv na simpozij predstavniku forenzične struke.

Ovom se prilikom ne može dati širi prikaz profesionalne odgovornosti u medicini pa će biti objašnjeni neki detalji bez kojih se ne može razumjeti kako se u sudskim postupcima shvaća i ocjenjuje pogreška i komplikacija.

1. Za utvrđivanje liječničke odgovornosti osnovni je problem odrediti je li neželjeni ishod liječenja (šteta) posljedica komplikacije ili učinjene pogreške.

Problem je već u navedenoj premisi budući da nema definicije medicinske pogreške koja bi bila općeprihvaćena. Dugo se primjenjivala definicija prema kojoj je pogreška »kršenje općeprihvaćenih pravila umijeća liječenja zbog pomanjkanja dužne pažnje i opreza« (Virchow). No, ima i dosta drugih, više ili manje različitih definicija, npr. »liječničkom pogreškom treba smatrati zabludu liječnika u njegovoj profesionalnoj djelatnosti koja u svojoj osnovi ima nepotpunost ili nesavršenost suvremenih načina istraživanja, objektivne vanjske uvjete, kao i neiskustvo samoga liječnika« (Avdjejev), ili »liječnička pogreška je povreda liječničkoga umijeća činjenjem nečega što je nedopustivo ili propuštanjem mjera koje su preporučene« (Hansen).[1]

U Liječničkim novinama iz 2006. god. može se naći i sljedeća definicija: kod pogreške »dolazi do nenamjerne i nepoželjne štete za bolesnika nanesene štetnim postupanjem«.[2] Na simpoziju 2007. god. izneseno je mišljenje da se pogreška »definira kao promašaj zbog kojega planirano liječenje nije završeno kako je bilo predviđeno ili primjenom pogrešnoga plana liječenja«.[3]

Nepostojanje jedinstvene definicije pogreške zahtijeva primjenu nekih drugih kriterija kada se u sudskim postupcima treba utvrditi moguća odgovornost liječnika. To se odnosi i na definiciju komplikacije u medicini.

2. Drugo je važno pitanje kako pravna struka (medicinsko pravo) i zakonodavstvo RH reguliraju problem liječničke pogreške.

Pitanje liječničke pogreške u Kaznenom zakonu RH povezano je s kaznenim djelom Nesavjesnoga liječenja (čl. 140).[4] Osnovni je kriterij za to kazneno djelo primjena očito nepodobnoga sredstva ili načina liječenja, odnosno uopće nesavjesno postupanje, zbog čega dolazi do pogoršanja bolesti ili narušenja zdravlja neke osobe. Očito nepodobno sredstvo (način) liječenja predstavlja sve ono što je u jasnoj i neporecivoj suprotnosti s medicinskom znanošću i praksom, a koje nije posljedica različitih mišljenja pojedinih medicinskih stručnjaka (medicinskih škola).[5] Kaznenoga djela neće biti ako zbog primjene očito nepodobnoga sredstva (načina) liječenja nije nastupilo pogoršanje zdravlja neke osobe. Zapravo, riječ je o »drastičnim slučajevima«, odnosno o »značajnijem, težem, ozbiljnijem odstupanju od pravila znanosti i liječničke deontologije«.[6,7]

Mnogo je važnije objasniti odgovornost liječnika u građanskim sudskim postupcima, koji su mnogo češći od kaznenih postupaka i kod kojih i najčešće dolazi do izražaja različito shvaćanje liječničke pogreške. Riječ je o popravljanju i nadoknađivanju štete nastale kao posljedica obavljanja zdravstvene djelatnosti.[8]

Za utvrđivanje štete u medicini u RH se primjenjuju opća pravila o odgovornosti za štetu prema Zakonu o obveznim odnosima (ZOO).[9] Čl. 1045. ZOO-a obvezuje svakoga tko drugomu počini štetu da je dužan tu štetu nadoknaditi, osim u slučaju ako dokaže da je šteta nastala bez njegove krivnje (st. 1). Za nastanak štete kod počinitelja (štetnika) pretpostavlja se postupanje iz obične nepažnje (st. 2).[10] Radi naknade štete, na čl. 1045. ZOO-a upućuje pacijente i Zakon o zaštiti prava pacijenata u čl. 29.

U hrvatskome odštetnom pravu za nastalu se štetu i njezinu naknadu primjenjuje princip subjektivne odgovornosti pri čemu se krivnja počinitelja (štetnika) podrazumijeva, i to u najblažem obliku, tj. kao obična nepažnja.

3. Treba objasniti položaj liječnika u sudskom postupku, odnosno što se u sudskim postupcima ocjenjuje kao pogreška, a što kao komplikacija u medicini.

I prema KZ-u i prema ZOO-u utvrđivanje krivnje jedna je od ključnih pretpostavki za utvrđivanje liječničke odgovornosti uz napomenu da je oblik krivnje različit u kaznenom i građanskome sudskom postupku.[8,9,11,12] Kada je riječ o liječničkoj pogrešci, posebno treba naglasiti da s pravnoga gledišta valja razlikovati grešku od krivnje i tretirati ih kao dva zasebna entiteta.[9] »Riječ je jedino o konstataciji da se, u određenom slučaju, desilo nešto što je s medicinskog stanovišta neispravno, nekorisno i štetno.« Drugo je pitanje može li se pogreška pripisati liječnikovoj krivnji.[11] To znači da zbog medicinskoga tretmana može nastati pogreška s posljedičnom štetom za bolesnika, a da liječnik ne bude i kriv, tj. da za nastalu štetu ne snosi odgovornost.

Već je spomenuto da kaznena odgovornost (krivnja) postoji samo za najteže pogreške koje dovode do štete za bolesnika, što znači da se »obične« pogreške kaznenopravno toleriraju i ne dovode do kaznenih sankcija.[11] Nasuprot tomu, u postupku naknade štete liječnik snosi odgovornost za svaku pa i malu štetu ako mu se dokaže krivnja prema čl. 1045. ZOO-a.

Liječničku pogrešku i komplikaciju kao stručne termine ne poznaje ni kazneno ni građansko pravo iako se u sudskoj praksi oni rabe.

Problemi nastaju zbog toga što pojmove medicinske pogreške i komplikacije liječnici i pravnici različito shvaćaju i tumače. Daljnji je problem to što liječnici ne shvaćaju (ne prihvaćaju) da za utvrđivanje činjeničnog stanja u sudskom postupku apsolutnu prednost imaju pravne definicije. Središnji je nesporazum tumačenje pojma komplikacije budući da pod komplikacijom liječnici razumijevaju različite oblike nastanka pogoršanja bolesnikova zdravlja, pa i iatrogene ozljede. Stav je pravne struke jasno izrečen na okruglom stolu u HAZU kada se raspravljalo o građanskopravnoj odgovornosti u medicini: »U medicinskim krugovima, osim pojma liječničke greške rabi se pojam komplikacije u funkciji negacije liječničke greške. Kao instrument objektivne analize između ta dva suprotna navoda, odnosno interesa, može poslužiti jedino dobra distinkcija tih dvaju pojmova… Pojmom komplikacije najčešće se koriste oni koji se brane da su počinili liječničku grešku. Razumljivo, jer se za komplikaciju ne odgovara, ni kaznenopravno ni građanskopravno. Pravo uopće, pa ni medicinsko pravo, ne poznaje pojam komplikacije. Građansko pravo koristi se pojmovima više sile i slučaja kao razlozima isključenja odštetne odgovornosti. Slučajem se naziva događaj koji se ne može nikome pripisati u krivnju, odnosno koji se nije mogao predvidjeti, premda bi se mogao izbjeći da se mogao predvidjeti. Postoji u posebno nepovoljnom stjecaju okolnosti, osobito bolesnikova organizma, npr. alergija na određeni lijek, smrt zbog narkoze dane prema svim zahtjevima anesteziologije. Upravo takva slučajna šteta mogla bi odgovarati onome što se u kolokvijalnom žargonu naziva komplikacijom«.[13] U skladu s navedenim je i presuda Vrhovnog suda RH prema kojoj (nesretni) slučaj nije činjenica što je prilikom carskoga reza liječnik jednim šavom zahvatio vijugu tankoga crijeva uz maternicu.[9,14]

Važno je spomenuti i rizik koji prati svaki način liječenja, a posebno sve invazivne medicinske intervencije. Ustvari, bolest (ozljeda) predstavlja pravu opasnost i rizik za bolesnikovo zdravlje i život, a liječnik taj rizik zamjenjuje rizikom postupka, koji je manji i stoga prihvatljiviji za bolesnika. Liječnik djeluje u slučaju potrebe, ali mora paziti da rizik njegova postupka ne bude veći od rizika bolesti. Ako je liječnik postupao ispravno, rizik mogućega neuspjeha liječenja snosi bolesnik jer liječnik može biti odgovoran samo za pogrešan postupak, a ne za rizik, odnosno za sudbinski tijek bolesti.[9,10]

Sljedeći je postupak dosuđivanje naknade štete. U sudskom postupku bolesnik ne mora dokazivati liječnikovu krivnju (odgovornost) jer se ona prema čl. 1045. ZOO-a podrazumijeva. Bolesnik mora dokazati uzročnu vezu između provedenog liječenja i nastale štetne posljedice, drugim riječima, bolesnik mora dokazati da »njegovo pogoršano stanje zdravlja nije posljedica prirodnog, sudbinskog tijeka bolesti, nego liječničke greške«.[13]

Nasuprot tomu, liječnik mora dokazati da za štetnu posljedicu nije kriv, i to tako da dokaže da nije počinio pogrešku ili da je pogoršanje bolesnikova zdravlja posljedica više sile, odnosno nesretnoga slučaja, a na što on nije mogao utjecati.[9] U praksi je bilo slučajeva kada je liječnik bio oslobođen odgovornosti, npr. za ozljedu vijuge tankoga crijeva zbog jakih priraslica, za podvezivanje koledohusa pri laparoskopiji zbog njegova atipičnoga položaja (prirođena anomalija).

Na osnovi je navedenoga jasno (i jedino moguće) da u sudskim postupcima definicije moraju biti u skladu s prav-

nom strukom i zakonskim propisima (KZ, ZOO). Prema tome, komplikacijom treba označiti:

1. daljnje pogoršanje bolesti usprkos potpuno ispravnom i pravodobnom medicinskom postupku i
2. proširenje patološkoga stanja na druge organe i sustave.

Pri invazivnim medicinskim zahvatima pogreškom treba označiti ozljedu organa i struktura, što nije pripadalo programiranom zahvatu (iako praksa pokazuje da do toga može doći). Za takav se zahvat ne može reći da je potpuno ispravno izveden bez obzira na okolnosti nastanka ozljede. Takva ozljeda *a priori* nije osnova za odgovornost liječnika, već samo znači da se u jednom času dogodio incident koji je bolesniku uzrokovao štetu. Teže je utvrditi pogrešku u ostalim liječničkim postupcima (postavljanju dijagnoze, indikaciji za kirurški zahvat, načinu liječenja), i to ponajprije zbog čestih atipičnih kliničkih slika i postojanja različitih pristupa u medicinskom tretmanu. U vezi s tretmanom treba navesti da se pogreškom ne smatra postupak liječnika koji primijeni način liječenja koji se provodi u samo nekim medicinskim centrima (klinikama). Liječnik mora imati slobodu u izboru načina liječenja, ali se uvijek na prvome mjestu mora brinuti za dobrobit bolesnika. Preporuka je da se u dubioznim slučajevima bolje držati principa sigurnijega puta.[9,11]

U slučajevima kada dolazi do neželjenoga ishoda liječenja, imajući na umu sve navedeno, sa sudskomedicinskoga gledišta (za sudske postupke) postoje sljedeće mogućnosti.

1. Neželjeni ishod liječenja posljedica je komplikacije bolesti (sudbinski tijek bolesti) zbog čega nema liječničke odgovornosti, a ni bolesnik nema pravo na naknadu štete. Ako zbog pratećeg rizika dođe do neželjenoga ishoda liječenja (bez učinjene liječničke pogreške), riječ je također o komplikaciji.
2. Kada je neželjeni ishod liječenja (šteta) posljedica pogreške za koju nema kaznene odgovornosti počinitelja (liječnika), treba razlikovati dvoje:
   a) pogreška je posljedica nekih posebnih okolnosti slučaja na koje liječnik nije mogao utjecati i zbog čega se ne snosi odgovornost za nastalu štetnu posljedicu. U tom slučaju ni bolesnik ne može dobiti naknadu štete;
   b) ako za nastalu štetu postoji odgovornost liječnika (bez uvjeta za kaznenu odgovornost), bolesnik ima pravo na naknadu štete.
3. kada je šteta posljedica očito nesavjesnoga postupka, liječnik je kazneno odgovoran i bolesnik ima pravo na naknadu štete.[15]

Sa zadovoljstvom završavamo riječima koje nije izrekao forenzičar nego jedan naš cijenjeni kliničar: »Tradicionalna zatvaranja u svoje kliničke-medicinske krugove, kao i još uvijek prisutno uvjerenje o 'sramoti zbog pogreške' nešto je što se mora razbiti želimo li izići iz začaranog kruga ponavljanja grešaka.«[3]

Prof. dr. sc. Davor Strinović
Prof. dr. sc. Josip Škavić
Prof. dr. sc. Dušan Zečević

LITERATURA

1. *Spasić P.* Utvrđivanje bitnih elemenata za kvalifikaciju djela iz člana 203 Krivičnog zakona (Disertacija). Zagreb: 1964, str. 40–2.
2. »No fault« sustav ne može se samo preslikavati. Liječ Nov 2006;50: 14–5.
3. *Ćepulić E.* Profesionalna odgovornost liječnika i skandinavski model osiguranja liječnika. U: Profesionalna odgovornost liječnika. Zagreb: NN; 2007, str. 5–8.
4. Kazneni zakon. Zagreb: NN; 110/97.
5. *Zečević D.* Sudska medicina i deontologija. 4, obnovljeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Med Nakl; 2004, str. 314.
6. *Nikšić S.* Osnovna obilježja odgovornosti za štete u medicini. Liječ Vjes 2008;130:282–7.
7. *Šeparović Z.* Granice rizika, 2. izd. Zagreb – Beograd; 1987, str. 199.
8. *Babić T, Roksandić S.* Osnove zdravstvenog prava. Zagreb: Tipex; 2006, str. 169–74.
9. *Klarić P.* Odštetno pravo. Zagreb: NN; 2003, str. 388–422.
10. Zakon o obveznim odnosima. Zagreb: NN; 35/05.
11. *Radišić J.* Profesionalna odgovornost medicinskih poslenika. Beograd: Institut društvenih nauka u Beogradu; 1986, str. 123–167.
12. *Crnić I.* Neimovinska šteta, 2. izd. Zagreb, Organizator; 2006, str. 39–40.
13. *Klarić P.* Građanskopravna odgovornost za liječničku grešku. U: Građanskopravna odgovornost u medicini, okrugli stol. Zagreb: HAZU; 2008, str. 31–51.
14. *Jelčić O.* Građanskopravna odgovornost za štetu. U: Profesionalna odgovornost liječnika. Zagreb: NN; 2007, str. 15–22.
15. *Škavić J, Zečević D.* Komplikacija i greška – sudskomedicinski pristup. U: Građanskopravna odgovornost u medicini, okrugli stol. Zagreb: HAZU; str. 23–30.

Uloga ω-3 masnih kiselina u srčanožilnoj prevenciji

The role of ω-fatty acids in cardiovascular prevention

U posljednjem broju Liječničkog vjesnika pročitah dopis akademika Željka Reinera o dokazanim učincima ω-3 masnih kiselina na srce.[1] To je na neki način odgovor na moj dopis[2] o ranije objavljenom prikazu Reinera i suradnika.[3] Svi su ti tekstovi lako dostupni na stranicama ovog časopisa i svaki ih čitatelj može lako usporediti. Čemu onda ovaj dopis?

1. Svoj osvrt na prikaz Reinera i sur.[2] uputio sam uredništvu Liječničkog vjesnika u sviječnju 2008., odmah nakon objavljivanja tog članka.[3] Dopis je ipak objavljen tek u broju 5-6/2008. (svibanj-lipanj) jer je uredništvo vjerojatno čekalo odgovor autora, kao što je i uobičajeno. Sada, nakon duge latencije, u br. 1-2/2009., akademik Reiner se javlja,[1] najviše, čini se, potaknut nedavno objavljenim GISSI-HF podacima.[4] Držim da bi svi časopisi, pa tako i naš Liječnički vjesnik, trebali objavljivati kako osvrte tako i odgovore autora znatno ekspeditivnije, recimo u roku od 2 do 3 mjeseca, kako ne bi izgubili na aktualnosti i zanimljivosti.

2. Navod akademika Reinera o »visoko pročišćenim etilnim esterima ω-3 masnih kiselina« me donekle zbunio, a

Tablica 1. *EUROASPIRE:[9] prevalencija čimbenika rizika u koronaropata*
Table 1. *EUROASPIRE:[9] risk factor prevalence among coronary patients*

	EUROASPIRE I. 1995.–1996. godina	EUROASPIRE II. 1999.–2000. godina	EUROASPIRE III. 2006.–2007. godina
Pretilost /Obesity (%)	25,0	32,6	38,0
Preuhranjenost /Overweight (%)	76,8	79,9	82,7
Šećerna bolest /Diabetes mellitus (%)	17,4	20,1	28,0
Arterijska hipertenzija /Arterial hypertension (%)	58,1	58,3	60,9
Pušenje /Smoking (%)	20,3	21,2	18,2
Kolesterol /Cholesterol >4,5 mmol/l (%)	94,5	76,7	46,2

vjerojatno i većinu čitatelja: nije jasno kakve su kliničke prednosti tim postupcima ostvarene. Razumljivo je da treba težiti što čišćim farmaceutskim formulacijama, no kako bi se povišenom koncentracijom stanovitih molekula u pripravku trebali unaprijediti terapijski učinci? Nije jasno ni u kojem se smislu i za koliko poboljšava biološka valjanost ili učinkovitost tih kiselina ako se daju u slobodnom, nevezanom obliku, odnosno ako se esterificiranje jednim alkoholom (glicerol) zamijeni drugim (etanol). Potrebni su dokazi kontroliranih kliničkih pokusa da duži biološki poluvijek i viši T/P omjer imaju bolji učinak na određeni terapijski cilj, npr. na ranojutarnje aritmije. Nažalost, i samo pitanje mehanizma djelovanja ovih masnih kiselina još je nejasno (suzbijanje aritmija, antiagregacijsko i protuupalno djelovanje, snižavanje arterijskog tlaka, obaranje koncentracije triglicerida, kombinacija tih mogućnosti?) i pomalo kontroverzno,[2] što otežava farmakokinetska (npr. terapijske razine u plazmi, slobodne ili esterificirane kiseline?) i farmakodinamska ispitivanja [npr. relativna važnost eikozapentaenske prema dokozaheksaenskoj (EPA/DHA), uloga α-linolenske kiseline (ALA); odnos doze i učinka?].

3. Smjernice nastoje upućivati samo na »nedvojbene i znanstveno dobro utemeljene načine liječenja«, kao što navodi akademik Reiner, ali u argumentaciji rabe nekoliko kategorija uvjerljivosti dokaza i očekivanoga terapijskog probitka, kao što sam u svom dopisu[2] prikazao na tabl. 1. U slučaju ω-3 masnih kiselina razina dokaza je »B«, a omjer koristi i rizika intervencije klase II (europske smjernice o liječenju nakon infarkta navode IIa,[5] američke o nestabilnoj angini i NSTEMI IIb,[6] kao i one o liječenju kronične stabilne angine[7]). Ti su podaci objavljeni u vodećim časopisima i lako su provjerljivi na internetu pa mi nije jasno kako akademik Reiner takve navode smatra mojom »očitom omaškom«.1 Riječ je dakle o drugorazrednim preporukama za intervenciju koja dolazi u obzir na temelju ograničenog broja objavljenih pokusa.

4. Nedavno objavljen GISSI-HF pokus[4] na gotovo 7000 dekompenziranih kardiopata NYHA klase II-IV doista je pokazao poboljšanje prognoze davanjem esterificiranih ω-3 masnih kiselina. Mehanizam tog blago povoljnog učinka ostaje nejasan, a na 1000 pacijent/godina takvog liječenja može se spriječiti svega 4-5 smrti (točno 4,59).[4] Drugim riječima, jednogodišnjem se uzimanju, uz optimalnu ostalu terapiju, treba podvrgnuti oko 218 bolesnika da bi se spasio jedan (tzv. NNT od engl. number needing treatment, tj. recipročna vrijednost apsolutnog smanjenja rizika). CONSENSUS studija je prije više godina pokazala da je za isti probitak davanjem enalaprila dovoljno liječiti svega 6 bolesnika.[8] Moglo bi se zaključiti da je dekompenziranim kardiopatima enalapril više od 36 puta korisniji od estera ω-3 masnih kiselina!

5. Budući da je u sekundarnoj prevenciji koronarne bolesti neizbježna politerapija, neminovno se povećavaju kako vjerojatnost neprimjerenog uzimanja vitalnih lijekova (nesuradljivost) tako i cijena liječenja, kao i očekivana učestalost nuspojava i interakcija. Važno je istaknuti mjere koje su tu od prvorazredne važnosti (prestanak pušenja, uzimanje statina, salicilata i β-blokatora), dok su druge (poput uzimanja ω-3 masnih kiselina) ipak dopunske, po mnogima još uvijek prijeporne.[2] Lijekovi iz prve skupine u pravilu bi se *morali* uzimati, a iz druge *mogli;* davanje drugih na uštrb prvih bremenito je teškim posljedicama, što se, izgleda, i događa. Tako prema zadnjem EUROASPIRE istraživanju u 8 europskih zemalja, uključujući i susjedne nam Mađarsku i Sloveniju, dokazani koronaropati navodno uzimaju gotovo 90% propisanih β-blokatora, antiagregacijskih i hipolipidemičkih lijekova te više od 95% antihipertenziva.[9] Tim je podacima teško vjerovati jer činjenice opovrgavaju tvrdnje. Naime, kako prikazuje tabl. 1, oko 20% koronaropata i dalje puši, a prevalencija pretilosti, dijabetesa pa i hipertenzije među tim bolesnicima stalno raste.[9] Jedino se razine ukupnog kolesterola snižavaju, no i dalje ostaju neprihvatljivo visoke u svakoga drugog koronarnog bolesnika! To su prvorazredni problemi zdravstvene zaštite i društva u cijelosti, koji zahtijevaju žurne i djelotvorne mjere, dok bismo finese oko učinaka ω-3 masnih kiselina mogli mirne duše prepustiti daljnjim znanstvenim istraživanjima i akademskim raspravama.

Zvonko Rumboldt
Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu
e-mail: zr@mefst.hr

LITERATURA

1. *Reiner Ž.* Omega-3 masne kiseline imaju dokazane učinke na srce – važnosti istraživanja GISSI-HF. Liječ vjesn 2009;131:42–3.
2. *Rumboldt Z.* Uloga ω-3 masnih kiselina u kardiovaskularnoj prevenciji. Liječ Vjesn 2008;130:160–2.
3. *Reiner Ž, Tedeschi-Reiner E, Štajminger G.* Uloga omega-3 masnih kiselina iz riba u prevenciji kardiovaskularnih bolesti. Liječ Vjesn 2007; 129:350–5.
4. *GISSI-HF Investigators.* Effect of n-polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008;372:1223–30.
5. *Van de Werf F, Bax J, Betriu A i sur.* Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2008;20:2909–45.
6. *Anderson JL, Adams CD, Antman EM i sur.* ACC/AHA 2007 guidelines for the treatment of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction – executive summary. JACC 2007;50:652–726.
7. *Fraker TD, Fihn SD.* 2007 chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina. JACC 2007;50:2264–74.
8. *The CONSENSUS trial study group.* Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). N Engl J Med 1987; 316:1429–35.
9. *Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U; EUROASPIRE Study Group.* Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. Lancet 2009;373:929–40.