Izvorni radovi
Original articles

ISTRAŽIVANJE NESREĆA NA KOPRIVNIČKOM PODRUČJU

ACCIDENTS INVESTIGATION IN KOPRIVNICA COMMUNITY

ARIANA VORKO-JOVIĆ, ZRINKA BILOGLAV, DRAŽENKA VADLA, MLADEN BREZOVEC*

Deskriptori: Nesreće – statistički podatci; Rane i ozljede – epidemiologija, prevencija; Prevencija nesreća

Sažetak. Cilj ovoga rada bio je prikazati incidenciju nesreća, rizične skupine stanovnika, okolnosti i aktivnosti neposredno prije nesreće te mehanizme nastanka nesreće na koprivničkom području (bivša općina Koprivnica površine 715 km^2, 61.052 stanovnika). U tu su svrhu korišteni podaci iz registra, koji obuhvaća stanovnike te općine, koji su i ozlijeđeni na tom području. Registracija se provodi u kirurškoj ambulanti Opće bolnice Koprivnica. Tijekom istraživačkog razdoblja od 1. 1. 1998. do 30. 6. 2000. godine prikupljeni su detaljni podaci o 4833 ozlijeđene osobe. Muškarci su imali značajno višu incidenciju nesreća od žena (40,9/1000 prema 23,8/1000, p<0,01). Dobna skupina s najvišom incidencijom u muškaraca bila je 15–24 godine (66,3/1000), a u žena od 0 do 14 godina (35,6/1000). Nesreće su se najčešće događale subotom (18,7%), i od 12 do 18 sati (53,2%). U cestovnom prometu najviše je poginulih u dobi od 65 i više godina (110,3/100.000), a ozlijeđenih u mladoj dobi 15–24 god. (3200,6/100.000). U drugim nesrećama, najrizičnije mjesto ozljeđivanja je dvorište (26,6%). U oba spola najčešći mehanizam nastanka nesreće je poskliznuće (16,5%); u muškaraca slijede posjekotina (12,8%) i udarac pokretnog objekta (12,3%), a u žena pad sa stuba (12,5%) i posjekotina (10,7%). Najčešća aktivnost neposredno prije nesreće je neplaćeni rad s alatima, strojevima i sl. (15,7%). Tek detaljnije istraživanje na razini lokalne zajednice omogućuje predlaganje efikasnijih programa suzbijanja nesreća.

Descriptors: Accidents – statistics and numerical data; Wounds and injuries – epidemiology, prevention and control; Accident prevention

Summary. The aim of this paper is to present injury incidence, risky population groups, circumstances and activities before the accident and injury mechanism in Koprivnica district (715 km^2, 61 052 inhabitants). Data were taken from the Register which includes all population who were injured in this area. Register was located in surgical unit, general hospital in Koprivnica. During study period Jan 1, 1998 – Jun 30, 2000 there were 4833 injured persons registered. Males had significantly higher injury incidence (40.9/1000) than females (23.8/1000) (P<0.01). The highest incidence among male population was in the age 15–24 yrs. (66.3/1000) and among females in the age 0–14 yrs. (35.6/1000). The most risky time for accidents was on Saturday (18.7%) and at 12–18 p.m. (53.2%). The highest road traffic accident mortality was in older age (65 and over) (110.3/100 000) and the highest injury incidence was in younger age (15–24 yrs.) (3200.6/100 000). Regarding other accidents, the most risky place was around the house, in garden (26.6%). The most frequent injury mechanism for both genders is slipping (16.5%); in men follow cuts (12.8%) and being hit from the moving object (12.3%) and in women follow fall on (from) stairs (12.5%) and cuts (10.7%). The most frequent activity before an accident appears is unpaid work with tools, machines and other (15.7%). More detailed investigation on the local level makes possible suggesting more efficient injury prevention programs.

Liječ Vjesn 2003;125:165–171

Kardiovaskularne bolesti, maligne neoplazme, cerebrovaskularne bolesti i nesreće vodeći su uzroci smrti u ukupnoj populaciji razvijenih zemalja, a u djece i mladih ljudi do 40. godine života nesreće su na prvom mjestu s udjelom od oko 60% u ukupnom mortalitetu.[1] Prema procjenama Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) u svijetu je u 1993. godini u nesrećama poginulo 3,5 milijuna ljudi, a u 1998. godini već 5,8 milijuna ljudi, što za tu godinu predstavlja mortalitet od 97,9 osoba na 100.000 stanovnika; od toga je poginulo 3,8 milijuna muškaraca (128,6/100.000) i 2 milijuna žena (66,7/100.000).[2]

Od europskih zemalja u 1998. godini, najviši dobno-standardizirani mortalitet od nesreća ima Rusija (186/100.000), zatim Mađarska (93/100.000) i Slovenija (78/100.000). Hrvatska te godine ima 70 poginulih u nesrećama na 100.000 stanovnika, dok najniži mortalitet imaju Engleska i Wales (28/100.000) i Nizozemska (29/100.000).

Mortalitet od nesreća u populaciji Hrvatske bio je najviši u 1980, pa u 1990. godini, a osobito tijekom Domovinskog rata; od 1993. godine smanjuje se od 95 na 66/100.000 u 2000. godini, a njihov udio u ukupnom mortalitetu je 5,6% te godine. Najvišu stopu mortaliteta 2000. godine imaju samoubojstva (21,1), zatim prometne nesreće (15,1), padovi (12,8), a značajno niže stope imaju ubojstva (2,6/100.000), utapanja i gušenja (2,5/100.000), trovanja (1,5/100.000) i vatra (1,5/100.000). Po dobnim skupinama najviši mortalitet imaju starije osobe (65 i više godina), i to zbog padova (82,3/100.000), samoubojstava (56,0/100.000), cestovnih prometnih nesreća (26,8/100.000) itd. U dječjoj se dobi (0–14 godina) zbog nesreće pogiba najmanje u odnosu na ostale dobne skupine, ali najznačajnije u cestovnom prometu (4,0/100.000). Mlade osobe (15–24 godine) pogibaju u prometu isto tako često (26,5/100.000) kao i starije osobe.[3]

* **Katedra za medicinsku statistiku, epidemiologiju i medicinsku informatiku, Škola narodnog zdravlja »Andrija Štampar« Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu** (prof. dr. sc. Ariana Vorko-Jović, dr. med.; Zrinka Biloglav, dr. med.), **Zavod za javno zdravstvo Koprivničko-križevačke županije** (mr. sc. Draženka Vadla, dr. med.; Mladen Brezovec, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. A. Vorko-Jović, Škola narodnog zdravlja »Andrija Štampar«, Medicinski fakultet, Rockefellerova 4, 10000 Zagreb

Primljeno 23. travnja 2002., prihvaćeno 22. svibnja 2003.

Nesreća je neočekivan i iznenadan događaj nastao nekontroliranim djelovanjem energije (mehaničke, termičke, električne, radijacijske, kemijske i dr.), a najčešće interakcijom više čimbenika s posljedicom ranjavanja, invalidnosti ili smrti osobe ili samo s materijalnom štetom. Ozljede su rastući javnozdravstveni problem diljem svijeta. Odjel za prevenciju nesreća Svjetske zdravstvene organizacije dijeli nesreće na namjerno uzrokovane: samoubojstva, ubojstva, terorizam, nasilje nad djecom i ženama i ratne ozljede; i nenamjerno nastale: nesreće u prometu, na radu u kući i oko nje, u školi, u šumi, na obradivim površinama, sportskim terenima i drugdje. Prema načinu stradavanja nesreće se dijele na: padove, trovanja, udarce, ozljede uzrokovane vatrom, utapanje itd. Ishod nesreće su ozljede koje se dijele prema lokalizaciji (npr. glava, ruke, noge itd.) i vrsti (npr. kontuzije, otvorene rane, ubodi, porezotine itd.). Smrt najčešće nastupa zbog: ozljeda glave, ozljeda na više dijelova tijela, unutrašnjih krvarenja, opeklina stupnjeva II-III na većoj površini tijela, visokih doza otrova itd.[4]

Nesreće na koprivničkom području

U Koprivničko-križevačkoj županiji ozljede se također nalaze na trećem mjestu uzroka smrti iza bolesti cirkulacijskog sustava i novotvorina, ali je stopa mortaliteta zbog nesreća u 1999. godini veća od državnog prosjeka i iznosi 83/100.000, a proporcionalni mortalitet je 6,2%. Općina Koprivnica je prema popisu stanovnika iz 1991. godine imala 61.052 stanovnika i površinu od 715 km^2. To je poljoprivredno i industrijski razvijeno područje s tvornicama: »Podravka«, »Belupo«, »Bilokalnik«, Pivovara i dr. U 1992. godini, kada je još zadnju godinu bila službeno općina, poginulo je u svim nesrećama ukupno 100 ljudi, što je visok mortalitet od 163,8/100.000 u odnosu na hrvatski prosjek za tu godinu, koji je zbog ratnih zbivanja bio također posebno visok: 133,2/100.000. U toj je općini u cestovnim prometnim nesrećama poginulo 27 osoba (mortalitet 44,2/100.000); zbog samoubojstava 23 osobe (mortalitet 37,7/100.000), zbog padova je poginulo 18 osoba (mortalitet 29,5/100.000), u ratnim je operacijama poginulo 9 osoba (14,7/100.000), zbog davljenja i gušenja 4 osobe (mortalitet 6,5/100.000) te zbog svih drugih nesreća 19 ljudi (31,1/100.000).[5] Od travnja 1991. godine na području tadašnje općine Koprivnica počeo je znanstvenoistraživački projekt »Registar i preventivni programi nesreća i ozljeda« prema uzoru na slična istraživanja u zajednicama u Švedskoj.[6,7] Istraživanje o nesrećama počelo je ispitivanjem cjelokupnog pučanstva o znanju i stavovima o nesrećama, načinu života, navikama, okolišnim čimbenicima na radnome mjestu, u školi, u sportu, na ulici itd. Kreirani su specifični upitnici za predškolsku i školsku djecu, radnike, poljoprivrednike, starije osobe i sudionike u prometu. Ciljevi projekta bili su otkrivanje rizičnih skupina stanovnika, rizičnog mjesta i okoline te rizičnog vremena za pojavu nesreće, sa svrhom organiziranja i provođenja prevencije nesreće na lokalnoj razini. Od 1992. godine počela je registracija svih ozlijeđenih osoba s tog područja u hitnoj službi i kirurškoj ambulanti opće bolnice u Koprivnici. Ozljede su tada šifirane po MKB-9. reviziji u kojoj nije bilo klasifikacije o mehanizmu i okolnostima pojave nesreće. Od 1994. godine podaci se iz »Lista ozlijeđene osobe« unose u bazu podataka, a analize se provode u EPI-info programu. Od 1996. godine u obrazac o ozlijeđenoj osobi unosi se osim MKB-10. rev. za dijagnozu ozljede i NOMESCO (Nordic Medico Statistical Committee) – klasifikacija: Classification for Accident Monitoring koji detaljno klasificira nesreću prema mjestu, mehanizmu nastanka, neposrednoj aktivnosti prije nesreće i posebno nesreće u prometu i sportske nesreće. Od 1998. godine istraživanje unesrećenih se nastavlja novim projektom »Rizici i prevencija nesreća i ozljeda«. Oba istraživanja provode se u suradnji Škole narodnog zdravlja »Andrija Štampar«, Medicinskog fakulteta u Zagrebu sa Zavodom za javno zdravstvo Koprivničko-križevačke županije, a financira ih Ministarstvo znanosti i tehnologije Republike Hrvatske.

Osnivanje sigurnih zajednica (engl. »Safe Communities«)

Prevencija ozljeđivanja na lokalnoj razini počela je još u 70-im godinama 20. stoljeća u Švedskoj i Velikoj Britaniji. U regiji Skovde u Švedskoj za istraživanje nesreća izabrane su zajednice Falkoping i Lidkoping i ciljano se djelovalo na smanjenje nesreća u kući i oko nje, u cestovnom prometu i na radnome mjestu. Akcija je uključivala zainteresirane osobe iz svih područja: zdravstva, prosvjete, prometa, policije, političkih struktura, osiguranja, arhitekture i volonterskih udruga. Nakon tri godine intervencije, evaluacija je pokazala značajan pad broja ozlijeđenih i te su zajednice proglašene »Safe Communities«. Na Prvoj svjetskoj konferenciji o prevenciji nesreća u Stockholmu 1989. godine proglašen je »The Manifest for Safe Communities« kojim se prvenstvena važnost daje lokalnim zajednicama za pokretanje i provođenje akcija i programa za suzbijanje nesreća.[6] U Švedskoj su se dalje osnivale sigurne zajednice u Falunu, Motali, Krokomu, Skaraborgu itd.[7] Tijekom 90-ih godina u Velikoj se Britaniji osnovala prva takva zajednica u Sandwellu, a u Austriji 14 zajednica u pokrajini Vorarlberg.

Kriteriji za osnivanje sigurne zajednice jesu: osnivanje Registra za ozlijeđene osobe u zdravstvenoj ustanovi tog područja, osnivanje intersektorske skupine odgovornih za organizaciju i provođenje prevencije nesreća, ciljano djelovanje na posebno visokorizične skupine stanovnika, evaluacija preventivnog programa i širenje na druge zajednice unutar države. Trebala bi se razviti mreža sigurnih zajednica po cijeloj zemlji i biti uključena u međunarodnu mrežu sigurnih zajednica.[8]

Bivša je općina Koprivnica neke kriterije za osnivanje sigurne zajednice zadovoljila: bila je formirana intersektorska skupina s područja: zdravstva, znanosti, prosvjete, prometne policije i posebno auto-motodruštva, a i političke strukture tog područja dale su potporu ovom istraživanju. Registracija ozlijeđenih provodila se kontinuirano do kraja 2001. godine; zdravstvenoodgojna predavanja o prevenciji nesreća održavaju se povremeno u školama tog područja i u Domu umirovljenika; koprivnički autoklub održavao je tečajeve za djecu koja u 5. razredima počinju putovati u udaljenija mjesta u školu. Ipak, bilo je problema u procesu registracije, s obzirom na to da uvijek postoje razdoblja veće gužve i preopterećenosti medicinskog tima. Zbog nemogućnosti kontrole udjela neprijavljenih, teže je bilo provesti točnu evaluaciju učinaka provedenih preventivnih mjera. Treba proći mnogo vremena kontinuirane prevencije da bi se mogao ustanoviti značajniji pad incidencije ozlijeđenih. Bilo je pokušaja širenja i u druge zajednice u Hrvatskoj, primjerice u Krapinu, gdje su registraciju ozlijeđenih provodili liječnici opće medicine i ekipa Hitne pomoći. Na tom području nije bilo regionalne bolnice, nego su se teže ozlijeđeni transportirali u Zagreb, što je bio jedan od nedostataka registracije.

Ovom se studijom želi prikazati rasprostranjenost nesreća na koprivničkom području u razdoblju od 1. 1. 1998. do 30. 6. 2000. godine s ciljem utvrđivanja rizičnih skupina, okolnosti, te aktivnosti i mehanizama nastanka nesreće, sa svrhom predlaganja efikasnijih programa i akcija suzbijanja nesreća u toj zajednici.

Materijal i metode

U ovom su radu prikazane analize stradalih u nesrećama za razdoblje od 1. 1. 1998. do 30. 6. 2000. godine. Prikazat će se

Tablica 1. *Broj ozlijeđenih osoba i stopa incidencije prema dobi i spolu na 1000 stanovnika na koprivničkom području u razdoblju od 1. 1. 1998. do 30. 6. 2000. godine*
Table 1. *Number of the injured persons and the incidence rate per 1000 population in Koprivnica County in period January 1, 1988 – June 30, 2000*

Dob Age	Broj ozlijeđenih osoba Number of the injured persons			Stopa incidencije na 1000 osoba-godina Incidence rate per 1000 persons-year		
	Ukupno Total	Muškarci Male	Žene Female	Ukupno Total	Muškarci Male	Žene Female
0–14	1305	811	494*	45,9	55,6	35,6
15–24	908	646	262*	47,3	66,3	27,7
25–44	1231	861	370*	27,1	37,1	16,7
45–64	888	458	430*	23,6	25,7	21,7
65+	501	189	312*	24,6	26,3	23,6
Ukupno Total	4833	2965	1868	32,0	40,9	23,8

* p<0,001

Tablica 2. *Raspodjela ozlijeđenih osoba na koprivničkom području s obzirom na dane u tjednu u studijskom razdoblju*
Table 2. *Distribution of the injured in Koprivnica County according to days of week during the study period*

Dani u tjednu/Days of week	Broj/No. (%)
Ponedjeljak/Monday	671 (13,9)
Utorak/Tuesday	*613 (12,7)
Srijeda/Wednesday	*592 (12,2)
Četvrtak/Thursday	*607 (12,6)
Petak/Friday	718 (14,9)
Subota/Saturday	**905 (18,7)
Nedjelja/Sunday	727 (15,0)

* p<0,05; ** p<0,001

Tablica 3a. *Raspodjela prema mehanizmu nesreće – muški*
Table 3a. *Distribution according to the mechanism of injury – male*

Šifra Code	NOMESCO opis Description	Broj No.	%
02	poskliznuće, uganuće slipping, twisting an ankle	490	16,5
32	posjekotina, porezotina cut, sawing, scratch	381	12,8
20	kontakt s pokretnim objektom contact with moving object	365	12,3
11	pad ili skok s manje visine fall or jump from lesser height	225	7,5
21	kontakt s objektom u mirovanju contact with resting object	224	7,5
22	kontakt s osobom ili životinjom contact with person or animal	210	7,0
10	pad sa stuba/fall on or from stairs	168	5,6
01	spoticanje/stumbling	168	5,6
09	nespecificirani pad na istoj razini zemlje unspecified fall on the same level	139	4,6
12	pad ili skok s veće visine fall or jump from greater height	105	3,5
30	nagnječenje tupim objektom, štipanje pinching, crushing with blunt surfaces/objects	83	2,7
33	ubod/sting, slash	48	1,6
31	ugriz, porezotina s obje strane bite, cut with two-sided effect	26	0,8
70	vruće tekućine ili para/hot liquids or steam	22	0,7
98	ostali mehanizmi ozljede other mechanism of injury	16	0,5
72	otvoreni plamen, vatra/open fire, flames	11	0,3
	svi ostali mehanizmi/all other mechanisms	14	0,4
	nepoznato/unknown	270	9,1
	Ukupno Total	2965	100,0

stopa incidencije (na 1000 osoba-godina) prema dobnim skupinama i spolu te broj i struktura ozlijeđenih prema dobu dana i danima u tjednu. Po NOMESCO-klasifikaciji bit će prikazano mjesto nesreće, mehanizmi nastanka nesreće, aktivnost neposredno prije nesreće i vrsta sporta. Također će se prikazati anatomsko mjesto ozljede i vrste ozljeda prema MKB-10. reviziji te težina ozljede određena u pet razina: 1. liječen i otpušten kući, 2. liječen, ali mora doći na kontrolu, 3. mora ostati u bolnici, 4. mora biti operiran, 5. smrtonosna nesreća (osobe umrle tijekom transporta do bolnice ili nakon registracije umrle prilikom liječenja u bolnici).[9,10]

Od 1998. godine u registar nisu uključeni stradali u cestovnom prometu s obzirom na to da to, prema detaljnom upitniku, provodi Ministarstvo unutarnjih poslova, Odjel za analitiku i razvoj. Mortalitet i incidencija ozlijeđenih u cestovnom prometu bit će prikazani prema dobnim skupinama, broju poginulih i ozlijeđenih prema svojstvu sudionika u prometu te kretanje broja ozlijeđenih u razdoblju od 1994. do 2000. godine.

Tablica 3b. *Raspodjela prema mehanizmu nesreće – žene*
Table 3b. *Distribution according to the mechanism of injury – female*

Šifra Code	NOMESCO opis Description	Broj No.	%
02	poskliznuće, uganuće slipping, twisting an ankle	420	22,5
10	pad sa stuba/fall on or from stairs	233	12,5
32	posjekotina, porezotina cut, sawing, scratch	199	10,7
20	kontakt s pokretnim objektom contact with moving object	197	10,6
01	spoticanje/stumbling	197	10,6
11	pad ili skok s manje visine fall or jump from lesser height	176	9,4
22	kontakt s osobom ili životinjom contact with person or animal	134	7,2
21	kontakt s objektom u mirovanju contact with resting object	84	4,5
09	nespecificirana ozljeda na istom nivou unspecified fall on the same level	77	4,1
30	zgnječenje tupim objektom, štipanje pinching, crushing with blunt surfaces/objects	49	2,6
12	pad ili skok s veće visine fall or jump from greater height	41	2,2
70	vruće tekućine ili para hot liquids or steam	20	1,1
33	ubod/sting, slash	8	0,4
31	ugriz, porezotina s obje strane bite, cut with two-sided effect	3	0,2
	svi ostali mehanizmi all other mechanisms	30	1,6
	Ukupno Total	1868	100,0

Za određivanje statističkih značajnosti razlika za neovisne uzorke rabit će se Fischerov χ^2-test.

Rezultati

U razdoblju od 1. 1. 1998. do 30. 6. 2000. g. na području bivše općine Koprivnica u registar ozlijeđenih bile su upisane 4833 ozlijeđene osobe od kojih je bilo 2965 (61,3%) muškaraca i 1868 (38,7%) žena. Stopa incidencije u tom razdoblju statistički je značajno viša u muškaraca nego u žena. Najrizičnija dobna skupina muškaraca su mladi (15–24 godine), a među ženama su djevojčice (0–14 godina). Stopa incidencije u rizičnim dobnim skupinama muškaraca i žena statistički se značajno razlikuju u odnosu na ostale dobne skupine (tablica 1).

Kumulativna frekvencija ozlijeđenih s obzirom na dane u tjednu pokazuje da je najviše ozlijeđenih registrirano u subotu (18,7%), a nakon toga slijede nedjelja (15,0%) i petak (14,9%). Ostali dani u tjednu približno su jednako zastupljeni (tablica 2).

Raspodjela po dobu dana pokazuje da je najrizičnije vrijeme za ozljeđivanje od 12:00 do 18:00 (53,2%), a to je razdoblje najveće dnevne aktivnosti.

Nesreće su se najčešće događale oko kuće 26,6% i u kući 20,6%: stubište (7,6%), dnevni boravak i spavaća soba (6,6%) i kuhinja (6,4%), a u znatno manjem postotku na sportskom igralištu (7,8%), na cestama u gradu (5,8%) i na cestama izvan grada (3,3%). 60,4% ozlijeđenih na cestama su biciklisti, a ostalih 39,6% su pješaci koji su se hodajući poskliznuli, krivo stali ili se spotaknuli. Od ostalih lokalizacija još su zastupljene šuma i polje (3,9%), ostale prostorije u kući (3,8%), sportska dvorana (3,5%), vrt (3,1%) i škola (2,6%).

Najčešći mehanizam nastanka nesreće u muškaraca je poskliznuće i uganuće (16,5%), zatim posjekotina (12,8%) i udarac pokretnog objekta (12,3%) (tablica 3a).

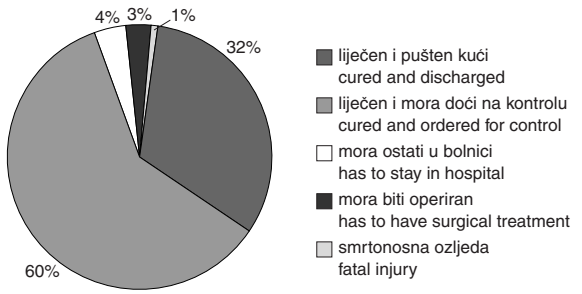
U žena je također poskliznuće i uganuće najčešći način unesrećenja (22,5%), zatim pad na stubama (12,5%), posjekotina (10,7%), udarac pokretnog objekta (10,6%) i spoticanje (10,6%) (tablica 3b).

Koprivničani neposredno prije nesreće najčešće rade u dvorištu neplaćeni posao s alatima, strojevima ili materijalima (15,7%). S obzirom na to da se najčešće ozljeđuju djeca i mladi, učestala neposredna aktivnost prije nesreće je hodanje, trčanje ili skakanje (10,9%), a vezana je i uz sport, vježbanje ili rekreaciju (8,9%) te igru i druge aktivnosti u slobodno vrijeme (7,9%) (tablica 4).

Najčešće su ozlijeđeni dijelovi tijela bili: ručni zglob i šaka (26,1%), glava (18,0%), nožni zglob i stopalo (17,9%), a značajnije rjeđe lakat i podlaktica (11,7%) i koljeno i potkoljenica (11,0%) te mnogo rjeđe ostali dijelovi tijela.

Tablica 4. *Raspodjela ozlijeđenih prema aktivnosti i načinu kretanja u času nesreće*
Table 4. *Distribution of the injured according to the activity and pattern of movement at time of injury*

Šifra Code	NOMESCO opis Description	Broj osoba Number of persons	%
57	neplaćen rad s alatom, strojem ili drugim materijalom unpaid work with tools, machinery and other materials	758	15,7
88	druge aktivnosti i drugi način kretanja other activities and other pattern of movement	532	11,0
83	druge aktivnosti uz hodanje, trčanje ili skakanje other activities with walking, running or jumping	526	10,9
13	sport, vježbanje s hodanjem, trčanjem ili skakanjem sport, exercise with walking, running or jumping	432	8,9
23	igra i dr. aktivnosti u slobodno vrijeme uz hodanje, trčanje ili skakanje play and other leisure activities with walking, running or jumping	383	7,9
56	neplaćeni posao s dizanjem tereta, nošenjem, povlačenjem ili guranjem unpaid work with lifting, carrying, pulling or pushing	194	4,0
85	druge aktivnosti s vožnjom bicikla ili mopeda other activities with cycling or moped riding	184	3,8
17	sport s udarcem loptom ili drugom vrstom opreme sport with contact with ball or other game equipment	158	3,3
28	igra ili aktivnosti u slobodno vrijeme s drugim načinom kretanja play and other leisure activities with other pattern of movement	151	3,1
58	neplaćeni rad s drugim načinom kretanja unpaid work with other pattern of movement	149	3,1
27	igra i dr. aktivnosti u slobodno vrijeme sa strojevima ili nekim materijalima play and other leisure activities with handling tools, machinery or other materials	129	2,7
26	igra i dr. aktivnosti u slobodno vrijeme uz dizanje, nošenje, povlačenje ili guranje play and other leisure activities with lifting, carrying, pulling or pushing	111	2,3
37	plaćeni rad s alatima, strojevima ili drugim materijalima paid work with handling tools, machinery or other materials	108	2,2
18	sport, vježbanje s drugim načinom kretanja sport, exercises with other pattern of movement	86	1,8
86	druge aktivnosti uz dizanje, nošenje, povlačenje ili guranje other activities with lifting, carrying, pulling or pushing	82	1,7
87	druge aktivnosti uz rad s alatima, strojevima ili materijalima other activities with handling tools, machinery or other materials	82	1,7
	sport, vježbanje uz dizanje tereta, povlačenje ili guranje sport, exercise with lifting, carrying, pulling or pushing	77	1,6
25	igra, slobodno vrijeme i vožnja biciklom ili mopedom play and other leisure activities with cycling or moped riding	76	1,6
	sve ostalo all other	617	12,8
	Ukupno Total	4833	100,0



Slika 1. *Raspodjela prema težini ozljede*
Figure 1. *Distribution of injured regarding injury severity*

Tablica 5. *Broj i struktura ozlijeđenih prema vrsti sporta (NOMESCO--klasifikacija)*
Table 5. *Number and structure according to type of sports (NOMESCO--classification)*

NOMESCO šifra Code	Vrsta sporta Type of sport	Broj ozlijeđenih Number of injured	%
30	nogomet/football	217	57,5
33	košarka/basketball	42	11,1
31	rukomet/handball	26	6,9
10,11	gimnastika/gymnastics	16	4,2
57	skejtbord/koturaljke skateboard/roller skates	14	3,7
71	sanjkanje/sledge riding	10	2,6
99	atletika, vježbanje athletics, exercise	11	2,9
70	skijanje/skiing	9	2,4
42	borbeni sportovi/combat sports	7	1,8
39	drugi timski sportovi s loptom other team sport with ball	5	1,3
0	atletika, treninzi/athletic, training	4	1,1
20	sportovi s reketom sport with racket	3	0,8
32	odbojka/volleyball	3	0,8
	Ukupno Total	377	100

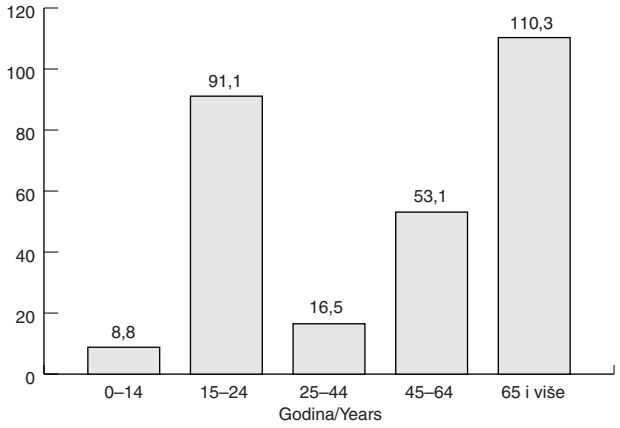
Muškarci su imali najčešće otvorene rane (31,4%), zatim površinske ozljede (27,3%), prijelome (18,9%) te dislokacije, iščašenja i nategnuća (14,3%); u žena su bile najčešće površinske ozljede (30,5%), prijelomi (23,6%), a zatim podjednako često otvorene rane i dislokacije, iščašenja i nategnuća (21,7%).

U oba spola najčešće su srednje teške ozljede, tj. nakon zbrinjavanja rane, treba doći na kontrolu (59,8%). Umrlih pri transportu do bolnice bilo je 17 muškaraca i 11 žena (0,6%) (slika 1).

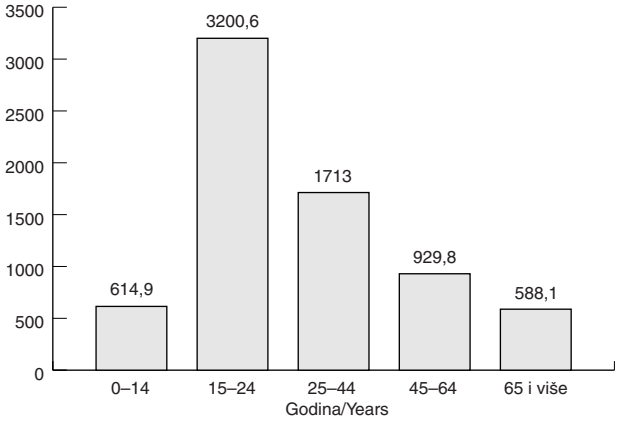
Unesrećeni su bili najčešće u normalnom psihičkom stanju (88,8%), nešto češće žene (94,0%). Podjednako rijetko bilo je muškaraca i žena umornih (1,8%; 0,8%) ili u žurbi (2,8%; 2,4%). Značajno češće su se unesrećili alkoholizirani muškarci (7,9%) u odnosu na žene (1,0%).

Tablica 5. prikazuje broj i strukturu ozlijeđenih prema vrsti sporta NOMESCO-klasifikacijom. Najveći udio ozlijeđenih imaju igre s loptom (77,3%) i značajno se najviše ozljeđuju u nogometu (57,5%), dok u odbojci (0,8%) i u sportovima s reketom (0,8%) ima najmanje ozlijeđenih. Od ostalih sportova ozlijeđenih ima nešto više na gimnastici (4,2%) i na skejtbordu/koturaljkama (3,7%). Na zimskim sportovima skijanju (2,4%) i sanjkanju (2,6%) podjednak je udio ozlijeđenih.

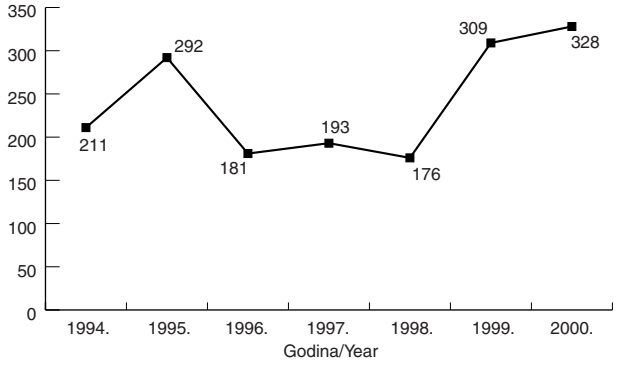
U razdoblju od 1998. do 2000. godine u cestovnom je prometu u bivšoj općini Koprivnica ukupno poginulo 28 osoba i 813 je bilo ozlijeđenih. Među poginulima bilo je 13 (46,4%) vozača, 5 (17,8%) putnika i 10 (35,7%) pješaka; među ozlijeđenima bilo je 505 (62,1%) vozača, 242 (29,8%) putnika i 66 (8,1%) pješaka. Raspodjela po dobnim skupinama upućuje na



Slika 2. *Mortalitet na 100.000 stanovnika od cestovnih prometnih nesreća u općini Koprivnica od 1988. do 2000. godine*
Figure 2. *Road traffic accident mortality per 100 000 inhabitants in Koprivnica district during period 1998–2000*



Slika 3. *Broj ozlijeđenih na 100.000 stanovnika u cestovnim prometnim nesrećama po dobnim skupinama u općini Koprivnica od 1998. do 2000. godine*
Figure 3. *Number of injured in road traffic accidents per 100 000 inhabitants by age groups in Koprivnica district during period 1998–2000*



Slika 4. *Kretanje broja ozlijeđenih u cestovnim prometnim nesrećama u bivšoj općini Koprivnica od 1994. do 2000. godine*
Figure 4. *Number of injured in road traffic accidents in Koprivnica district during the period 1994–2000*

najveću rizičnost pogibanja u dobi od 65 i više godina (110,3/100.000) i u mladoj dobi od 15 do 24 godine (91,1/100.000) (slika 2). Značajno je najveći broj ozlijeđenih u cestovnom prometu među mladima od 15 do 24 godine (3200,6/100.000) (slika 3). U razdoblju od 1994. do 2000. godine broj poginulih je konstantan (9–10 poginulih na godinu) osim 1996. kada je bilo 20 poginulih u prometnim nesrećama. Kretanje broja ozlijeđenih pokazuje nagli porast u 1999. i 2000. godini (slika 4).

Rasprava

Javnozdravstveni registar, pa tako i ovaj regionalni za područje Koprivnice, definiran je od WHO kao lanac od četiri međuovisne karike, a to su: 1. sistematsko i kontinuirano prikupljanje podataka, 2. oblikovanje podataka te stručna i znanstvena analiza, 3. izvještavanje o rezultatima svih zainteresiranih zdravstvenih ustanova i pojedinaca, 4. kontinuirano praćenje ozlijeđenih u svrhu evaluacije efikasnosti preventivnih mjera.[11–13] U Registar za nesreće bili su uključeni svi stanovnici bivše općine Koprivnica koji su se zbog ozljede javili u hitnu službu i kiruršku ambulantu njihove opće bolnice, s iznimkom stradalih u cestovnim prometnim nesrećama, koji od 1998. godine nisu bili više uključeni, jer takav detaljan registar provodi MUP na državnoj i na lokalnoj razini. U registar nisu bili uključeni ni oni koji su zbog ozljeda oka, nosa, uha i grla, ili akutnih otrovanja primljeni direktno na odjele opće bolnice, tj. na ORL, oftalmologiju ili pedijatriju te osobe s lakšim ozljedama koje su se javile svojim obiteljskim liječnicima, ili uopće nisu zatražile medicinsku pomoć.

U cjelokupnom studijskom razdoblju utvrđene su najrizičnije populacijske skupine: djeca školske dobi (7–14 godina), omladina (15–24 godine) i mala djeca (1–4 godine). Od 1994. do 1996. godine najrizičnija populacija bili su mladi muškarci (15–24 godine), najčešće mjesto ozlijeđivanja dvorište oko kuće, a najrizičnije vrijeme subota od 12 do 18 sati.[14] S obzirom na to da školska djeca predstavljaju najrizičniju skupinu, u studijskom razdoblju od 1992. do 1997. godine istražene su na koprivničkom području nesreće u školi. U oba je spola najviše bilo ozlijeđeno 12-godišnjaka. Za vrijeme odmora mlađi su se učenici (7–10 godina) pet puta češće ozljeđivali nego u sportskim aktivnostima, dok su ta mjesta ozljeđivanja bila podjednako česta u starijih učenika (11–14 godina). Metodom entropijske klasifikacije dokazano je da se u školi najčešće ozljeđuju dječaci zadobivši kontuzije od udarca lopte, o predmet ili s drugom osobom u sportu.[15,16]

Ozlijeđena školska djeca analizirana su za razdoblje od 1994. do 1997. godine prema četiri najučestalija mjesta nesreće: u kući i oko nje, u školi, u cestovnom prometu te u sportu i rekreaciji. Metodom entropijske klasifikacije mnogobrojnih parametara utvrđene su tri najrizičnije skupine školske djece: 1. dječaci (7–14 godina) koji se najčešće ozljeđuju u kući i oko nje, a zadobivaju iščašenja, nategnuća i dislokacije na nogama te prijelome ruku; 2. mlađi dječaci (7–10 godina) koji se najčešće ozljeđuju u školi, a zadobivaju otvorene rane glave; 3. starije djevojčice (11–14 godina) koje u školi zadobivaju površinske ozljede (kontuzije, oguljotine i sl.) na rukama.[17–19]

Za istraživanje visokog, srednjeg i niskog rizika stradavanja školske djece na koprivničkom području u godinama 1992. i 1995. rabio se linearni matematički model sa šest jednadžbi i dvije nepoznanice. Dokazano je na temelju upitnika o igri, sportu i rekreaciji, češće ozljeđivanje skupine starijih učenika i učenica (13–15 godina) koji su provodili niskorizičan način života u odnosu na one sa srednjim rizikom.[20,21] Analiza ozlijeđene male djece (1–4 godine) na koprivničkom području 1992. godine provedena metodom entropijske klasifikacije, dokazuje povezanost dobi, mjesta i spola s pojavom nesreće; primjerice djeca mlađa od dvije godine u oba spola ozljeđuju se najčešće u kući.[22–24] S obzirom na to da stariji ljudi (65 i više godina), u odnosu na ostale dobne skupine, imaju najviši mortalitet od nesreća, analizirana su ozljeđivanja starijih na koprivničkom području u 1997. godini. Gotovo dvostruko manji udio u ozljeđivanju imaju stariji muškarci (35,7%) u odnosu na starije žene (64,3%); muškarci se najčešće ozljeđuju oko kuće, najviše u dvorištu, a žene u kući, najčešće u kuhinji. Starije su žene tri puta češće ozlijeđene na stubama. Najčešće su nesreće u oba spola zbog padova, i to u kući i oko nje. Stariji muškarci stradavaju u prometnim nesrećama četiri puta češće od starijih žena.[25,26]

Rezultati u ovom radu za razdoblje od 1998. do 2000. ne pokazuju većih promjena u odnosu na razdoblje 1996–1998; u oba razdoblja najviše stradavaju mladi (15–24 godine), ponajprije u cestovnom prometu, zatim mladi muškarci kod neplaćenog rada s alatom ili strojem, zadobivajući posjekotine ili udarce od pokretnog objekta. U oba se razdoblja dječaci ozljeđuju češće od djevojčica; u nogometu su značajno najčešće ozljede; najviše ima ozljeđivanja u dvorištu, a najrizičniji dan je subota te doba dana od 12 do 18 sati. Podjednaki rezultati u ovom razdoblju u odnosu na prethodno potvrđuju veću rizičnost pojedinih skupina, te mjesta, vremena i načina nastanka nesreće. Novija istraživanja odnosit će se ciljano na pojedine rizične skupine primjerice: ozlijeđene muškarce prilikom neplaćenog rada, ozljede zadobivene od drugih ljudi ili životinja, ozljede u sportu i rekreaciji itd.

Prema uzoru najprije na nordijske zemlje, SAD, Kanadu i Australiju i druge razvijene europske zemlje, kao i manje razvijene (Indija, Bangladeš, Hongkong, Vijetnam), počinju osnivanja sigurnih zajednica.[27] U pokrajini Boulogne-Billancourt, Francuska, osnovan je 1998. godine registar za ozljede djece i uključen u program rada sigurne zajednice.[28] Za razdoblje 1998–1999. prikazani su detaljni podaci o ozljeđivanju djece te francuske pokrajine; najčešće su nesreće u kući (40%), a u djece od 5 i više godina česte su nesreće u školi (36%). Upozorava se na problem održivosti kvalitete višegodišnjeg registriranja, ali se i naglašava važnost takvog registra u prevenciji nesreća na lokalnoj razini.[29] Općina Falun u Švedskoj počela je među prvima (1989. god.) s programom sigurne zajednice i rezultati su s vremenom pokazivali značajno smanjenje broja ozlijeđenih; u posljednjim godinama trend opadanja se zaustavio, što upućuje na potrebu obnove programa uz pojačanu intervenciju.[30] Sigurna zajednica Shire of Bulla u predgrađu Melbournea, Australija, bila je osnovana još 1990. godine i nakon 6 godina uspoređena je s područjem Shire of Melton u kojem nije proveden program sigurne zajednice. Nije nađeno značajno smanjenje broja nesreća u odnosu na kontrolno područje iako je strategija prevencije bila: publicitet preventivnih programa, edukacija i usvajanje određenih vještina, smanjenje rizičnih čimbenika te promjena i modifikacija okoline. Razlozi ovog neuspjeha jesu: problem za motivaciju i kompletnost u registraciji i njezinoj održivosti u duljem vremenu, kontinuirana i intenzivna intervencija te zadovoljavajuća financijska sredstva.[31]

I za područje Koprivnice može se ustvrditi da je postojao problem kompletnosti i održivosti registriranja te u nekim razdobljima slabe financijske mogućnosti. Kontinuirana intervencija odnosila se na predavanja rizičnim skupinama te naglašavanje važnosti tog javnozdravstvenog problema i djelovanja na lokalnoj razini.

Bitne su poruke svakoj osobi, pa tako i društvu kao cjelini: 1. da sami trebaju snositi odgovornost i samokritičnost za pojavu nesreće – nemar, nepažnja, brzopletost i nered, najčešće dovode do ozljeđivanja, 2. svatko od nas treba shvatiti štetnost svojih rizičnih ponašanja i nastojati ih izbjegavati (alkohol, drogu, neke lijekove, lošu prehranu i premalo kretanja), 3. vježbanjem se moraju razviti vještine i spretnost, 4. na području građevinarstva i tehnologije treba osigurati veću sigurnost u

kući, na radnome mjestu i u prometu, 5. kontrola proizvoda, instrumenata te novija i sigurnija sportska oprema smanjit će rizik od ozljeđivanja, 6. uvođenje novih zakona ili pravilnika u organizaciji prometa, rada i na rizičnim područjima, pridonijet će većoj sigurnosti.

LITERATURA

1. The National Committee for Injury Prevention and Control. Injury Prevention: meeting the challenge. Am J Prev Med 1989;5(Suppl.3):4.
2. World Health Report 1999. WHO;2000.
3. *Vorko-Jović A.* Priručnik za seminare i vježbe iz Epidemiologije. Zagreb: Medicinska naklada; 2002, str. 21–24.
4. *Robertson LS.* Injury Epidemiology. New York: Oxford University Press; 1992, str. 6–8.
5. Hrvatski zdravstvenostatistički ljetopis za 1999. godinu. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2000, str. 30,39.
6. *Svanstrom L, Schelp L, Skjonberg G.* The establishment of a national safety promotion programe for prevention of accidents and injuries – the first Swedish Health for All programe implemented in practice. Health Promot 1989; 4:343–6.
7. *Lindkvist K, Timpka T, Schelp L, Risto O.* Evaluation of a child safety program based on the WHO Safe Community model. Inj Prev 2002;(8):23–6.
8. *Sundstrom M, Svanstrom L.* Criteria for the Safe Community Network. Stockholm: Karolinska Institutet, WHO Collaborating Centre on Community Safety Promotion; 1997.
9. MKB-10. Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema. 10. revizija. Zagreb: Medicinska naklada; 1994. str. 675–730.
10. NOMESCO. Classification for Accident Monitoring 2nd revised edition, Copenhagen: Nordic Medico-Statistical Committee, 1990.
11. *Graitcer PL.* Injury Surveillance. U: Halperin W, Baker EL. Public Health Surveillance. New York: Van Nostrand Reinhold; 1992.
12. *Laflamme L, Svanstrom L, Schelp L.* Safety Promotion Research. Stockholm: Karolinska Institutet. Kristianstads Boktryckery AB; 2000.
13. *Buehler JW.* Surveillance. In: Rothman KJ, Greenland S (ur.). Modern Epidemiology. 2. izd. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998.
14. *Vorko-Jović A, Kovačić L.* Koprivnica Area as the First Croatian Safe Community for Accident Prevention. Croatian Medical Journal 1997; 38(4):348–54.
15. *Vorko-Jović A, Rimac M, Jović F, Strnad M, Solaja D.* Epidemiological Investigation of School Related Injuries in Koprivnica County, Croatia. Croatian Medical Journal 2001;42(2):58–63.
16. *Laflamme L, Menckel E, Aldenberg E.* School-injury determinants and characteristics: developing an investigation instrument from literature review. Accid Anal Prev 1998;38:481–95.
17. *Vorko A, Jović F.* Multiple Attibute Entropy Classification of School-Age Injuries. Accid Anal Prev 2000;32:445–54.
18. *Cummings P, Koepsell TD, Mueller BA.* Methodological challenges in injury epidemiology and injury prevention research. Annu Rev Public Health 1995; 16:381–400.
19. *Jović F.* Expert Systems in Process Control. London: Chapman and Hall; 1992.
20. *Jović F, Vorko A, Fischer D.* Solving a Linear Model of Nonfatal Risk Behavior and Injuries in School Children. Computer Methods and Programs in Biomedicine 2001;65:123–32.
21. *Fischer D, Jović F, Scitowski R.* Feasibility of tools for solving a linear over-determined system. U: Proceedings of the 15th International Conference of Information Technology Interfaces (ITI). Pula; 1993, str. 315–319.
22. *Strnad M, Jović F, Vorko A, Kovačić L, Toth D.* Young Child Injury Analysis by the Classification Entropy Method. Accid Anal Prev 1998;30(5):689–95.
23. *Tursz A.* Epidemiological studies of accident morbidity in children and young people: problems of methodology. Geneve: World Health Statistics Quarterly 1986;39(3):257–67.
24. *Laflamme L, Eilert Petersson E.* Injuries to preschool children in a home setting: Patterns and related products. Acta Paediatr 1998;87:205–11.
25. *Vorko-Jović A.* Ozljeđivanje u starijoj dobi. U: Smjernice za zaštitu zdravlja starijih ljudi 1999. Zagreb: Durieux; 1999, str. 246–54.
26. *Vorko-Jović A.* Cestovne prometne nesreće. U: Duraković Z. i sur. Medicina starije dobi. Zagreb: Naprijed; 1990, str. 272–274.
27. *Luau HC, Svanstrom L, Ekman R, Duong HL, Nguyen OC, Dahlgren G, Hoang P.* Development of national injury prevention/Safe community programme in Vietnam. Health Promot Internation 2001;16(1):47–54.
28. *Sznajder M, Chevallier B, Yacoubovitch J, Aegerter P, Auvert B.* Implementation of a system of surveillance of childhood injuries involved in a Safe Community program: the example of Boulogne-Billancourt (France). Inj Prev 2002;(8):330–1.
29. *Sznajder M, Chevallier B, Leroux G, Bruneau C, Yacoubovitch J, Auvert B.* Frequency of childhood injuries: first results of the Boulogne-Billancourt registry. Rev Epidemiol Sante Publique 2001;49(2):125–34.
30. *Bjerre B, Schelp L.* The community safety approach in Falun, Sweden – is it possible to characterise the most effective prevention endeavours and how long-lasting are the results? Accid Anal Prev 2000;32(3):461–70.
31. *Ozanne-Smith J, Day L, Stathakis V, Sherrard J.* Controlled evaluation of a community based injury prevention program in Australia. Inj Prev 2002;8:18–22.

ZASTUPLJENOST TJELESNIH MINOR ANOMALIJA U DJECE OŠTEĆENA SLUHA

THE PREVALENCE OF MINOR PHYSICAL ANOMALIES IN CHILDREN WITH HEARING IMPAIRMENT

ZLATKO ULOVEC, ZVONKO ŠOŠIĆ, ILIJA ŠKRINJARIĆ, LAJOS SZIROVICZA, JELKA JUKIĆ*

Deskriptori: Slušna oštećenja – komplikacije; Anomalije – epidemiologija

Sažetak. Prevencija tjelesnih minor anomalija istraživana je u uzorku od 116 djece s idiopatskim oštećenjem sluha (66 dječaka i 50 djevojčica). Kontrolnu skupinu činilo je 246 djece uredna sluha (123 dječaka i 123 djevojčice) u dobi od 8 do 12 godina. Komparirani su brojevi nađeni minor anomalija po djetetu (W1) i zbrojevi težina anomalija po M. F. Waldrop (W2) u djece uredna sluha (DUS) i djece oštećena sluha (DOS). Utvrđen je veći broj minor anomalija po djetetu u djece oštećena sluha. U skupini DOS bilo ih je 33,6% s 4 i više anomalija, dok je u DUS svega 7,7% imalo 4 ili više anomalija. Visoka vrijednost W2 od 5 ili više utvrđena je u 18,9% DOS, a ni u jednog ispitanika kontrolne skupine. Razlike između DOS i DUS skupina u prosječnoj vrijednosti W1 i W2 bile su visoko značajne. Prosječna vrijednost W1 za DOS bila je 2,90 i 1,70 za DUS. Prosječna vrijednost W2 bila je za DOS 2,93, a za DUS 1,46. Sudeći prema dobivenim rezultatima, u DOS su tijekom ranog razvoja

* **Katedra za socijalnu medicinu i epidemiologiju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu** (dr. sc. Zlatko Ulovec, dr. med., dr. stom.), **Škola narodnog zdravlja »Andrija Štampar« Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu** (prof. dr. sc. Zvonko Šošić, dr. med.), **Zavod za pedodonciju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu** (prof. dr. sc. Ilija Škrinjarić, dr. stom.; mr. sc. Jelka Jukić, dr. stom.), **Institut za antropologiju** (dr. sc. Lajos Szirovicza, dipl. ing. matematike)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Z. Ulovec, Stomatološki fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Gundulićeva 5, 10000 Zagreb

Primljeno 1. siječnja 2002., prihvaćeno 1. veljače 2002.

vjerojatno djelovali zajednički etiološki faktori, koji dovode do tjelesnog i slušnog poremećaja. Nalaz visoke zastupljenosti multiplih minor anomalija u DOS pretpostavlja važnu ulogu genskih faktora u etiologiji temeljnog poremećaja u skupini analizirane djece.

Descriptors: Hearing disorders – complications; Abnormalities – epidemiology

Summary. The prevalence of minor physical anomalies was studied on a sample of 116 children with idiopathic hearing impairment (66 boys and 50 girls). The control group consisted of 246 children with normal hearing (123 boys and 123 girls) aged from 8 to 12 years. The number of minor anomalies found per child (W1) was compared and the sum of the weighted scores according to Waldrop (W2) in children with normal hearing (CNH) and children with impaired hearing (CIH). A higher minor physical anomalies score was determined per child in the CIH group. In the CNH group there were 4 or more (33.6%) with multiple anomalies, while in the CNH group there were only 7.7% with four or more anomalies. A high score (W2) of five or more anomalies was determined in 18.9% of children in the CIH group and not one subject in the control group. Differences between the CIH and CNH groups for the mean score W1 and W2 were highly significant. The mean score W1 for CIH was 2.90 and for CNH 1.70. The mean score W2 for CIH was 2.93 and for CNH 1.46. According to the obtained results etiological factors probably had a parallel effect in CIH during early development, which lead to physical and hearing impairment. The high incidence found of multiple minor anomalies in CIH suggests a significant role of genetic factors in the aetiology of the basic disorder in the group of analysed children.

Liječ Vjesn 2003;125:171–175

Utvrđeno je da je pojava malih strukturnih odstupanja u tjelesnom razvoju povezana s djelovanjem prenatalnih i perinatalnih faktora. Zapaženo je da se ona češće javljaju u djece s minimalnim disfunkcijama središnjega živčanog sustava, poremećajima ponašanja i mentalnom retardacijom.[1] Smatra se da ta odstupanja ili minor anomalije nastaju kao posljedica poremećaja morfogeneze.[2] Obično se minor anomalije smatraju abnormalnim morfološkim obilježjima koja nemaju ozbiljnijih posljedica za pacijenta.[3] Waldrop i sur. su 1968. godine sastavili popis od 18 minor anomalija i izradili sustav kvantifikacije njihova broja i težine za svakog ispitanika.[4] Takav pristup omogućio je njihovo lakše istraživanje i procjenu težine. Taj popis minor anomalija revidirali su kasnije Waldrop i Halverson.[5] U novije vrijeme radije se upotrebljava naziv informativne morfogene varijante (»informative morphogenetic variants«),[6] koji bi označavao blage greške morfogeneze prenatalnog podrijetla. One bi, premda su klinički i kozmetički nevažne, mogle dobro poslužiti u dijagnostičke, prognostičke i epidemiološke svrhe. Ima, međutim, naznaka da njihov nalaz u djece povećava vjerojatnost postojanja major malformacija.[7] Također je u više epidemioloških istraživanja nađeno da su minor anomalije značajno prisutnije u shizofrenih bolesnika, u osoba s mentalnom retardacijom te u osoba s kognitivnim poremećajima i poremećajima ponašanja.[1,8–11] Opitz[12] je predložio naziv blage malformacije za promjene nastale prije i tijekom organogeneze. Međutim, Trixler i sur.[6] su našli da su i jedne i druge promjene značajno zastupljenije u grupi shizofrenih nego zdravih osoba.

Prema Pravilniku o sastavu i načinu rada tijela vještačenja u postupku ostvarivanja prava iz socijalne skrbi[13] oštećenje sluha se dijagnosticira kada je, u govornim frekvencijama 500 do 4000 Hz, gubitak sluha na boljem uhu 25 i više dB (decibela). Prema istraživanjima provedenim u Europi i SAD-u prevalencija djece s oštećenjem sluha kreće se između 1,1 i 2,6 na 1000,[14–18] a u Aziji između 5,09 i 9,61 na 1000.[19,20] S etiološkoga gledišta čimbenici koji dovode do oštećenja sluha mogu biti različiti, ali se za veliku skupinu osoba s oštećenjem sluha uzrok smatra nepoznatim. Tako se čak u 34% slučajeva ne može ustanoviti etiologija odnosno kod težih se oštećenja i u više od 50% ne zna uzrok oštećenja sluha.[14,21,22]

Temeljna hipoteza ovog istraživanja bila je da su zbog djelovanja čimbenika koji uzrokuju poremećaje i u morfogenezi i u ranom razvoju tjelesne minor anomalije u skupini nagluhe i gluhe djece značajno prisutnije nego u školske djece uredna sluha.

Cilj ovog istraživanja je bio ispitati raširenost broja i težine minor anomalija u općoj populaciji djece i u skupini djece s oštećenim sluhom kako bi pomogli u pretpostavljanju etiologije prirođenog oštećenja sluha.

Ispitanici i metode

Ispitivanje je provedeno na 116 djece s oštećenim sluhom (DOS) (66 dječaka i 50 djevojčica) u dobi od 6 do 18 godina. Dvjesto četrdeset i šestero djece uredna sluha (DUS) (123 dječaka i 123 djevojčice) u dobi od 8 do 12 godina poslužilo je kao komparativna skupina. Skupinu od 116 djece oštećena sluha odabrana je u dvije osnovne škole u Zagrebu koje se bave, između ostalog, odgojem i obrazovanjem slušno oštećene djece koja se zbog bilo kojeg uzroka do polaska u školu nisu uspjela integrirati u čujuće sredine. Od ukupno 69 polaznika odjela osnovne škole u Centru za odgoj i obrazovanje »Slava Raškaj« bila je dostupna skupina od 64 djece oštećena sluha, dok je od ukupno 64 polaznika osnovne škole u odjelu medicinske rehabilitacije i edukacije djece školske dobi Poliklinike za rehabilitaciju slušanja i govora »SUVAG« bilo dostupno njih 52. Za usporedbu smo uzeli skupinu djece uredna sluha trećih, četvrtih i petih razreda Osnovne škole Jordanovac u Zagrebu. Djeca s pretpostavljenim nasljednim oštećenjem sluha nisu uključena u ovo istraživanje. Smatrali smo da su djeca s oštećenjem sluha ona kod koje je Pravilnikom o sastavu i načinu rada tijela vještačenja u postupku ostvarivanja prava iz socijalne skrbi[13] u govornim frekvencijama 500 do 4000 Hz utvrđen gubitak sluha na boljem uhu od 25 i više dB. Djeca uredna sluha su ona kod koje obveznim sistematskim pregledom prije upisa u školu nisu evidentirane nagluhost i gluhoća.

Minor anomalije i ocjena njihove težine procijenjene su prema popisu od 18 minor anomalija po Waldropovoj i Halversonu.[5] U radu je analizirana prevalencija pojedine minor anomalije, broj minor anomalija po djetetu i zbroj težina anomalija kod jednog djeteta.[5] Za utvrđivanje razlika između sku-

Tablica 1. *Razdioba skupina prema spolu*
Table 1. *Distribution of groups according to sex*

Skupina Group	Spol/Sex Muški Male	 Ženski Female	Ukupno Total
Djeca oštećena sluha Children with hearing impairment	66	50	116
Djeca uredna sluha Children with normal hearing	123	123	246
Ukupno/Total	189	173	362

χ^2=1,50; df=1; p>0,05

pine DOS i skupine DUS korištene su dvije varijable što su ih predložili Waldrop i Halverson: broj minor anomalija (W1) i zbroj težina anomalija po osobi (W2) [u literaturi se rabe pojmovi Waldrop minor physical anomalies score – the number of anomalies (a frequency count) i sum of the weighted scores (weighted minor physical anomalies scores)].

Tablica 2. *Prevalencija minor anomalija u skupini djece oštećena sluha i skupini djece uredna sluha*

Table 2. *The prevalence of minor anomalies in a group of children with hearing impairment and a control group of children with normal hearing*

Varijable Variables	Djeca oštećena sluha Children with hearing impairment n=116 %	Djeca uredna sluha Children with normal hearing n=246 %	p
Tanka naelektrizirana kosa Fine electric hair	10,4	0,8	<0,001
Dva ili više vrtloga kose Two or more hair whorls	30,2	27,6	0,620
Opseg glave odstupa od normalnoga Head circumference outside normal range	28,4	42,3	0,015
Epikantus/Epicanthus	9,5	4,5	0,096
Hipertelorizam/Hypertelorism	28,4	1,6	<0,001
Nisko postavljene uške Low-seated ears	0,9	0,4	0,539
Sraštena ušna resica Adherent ear lobes	16,4	10,2	0,120
Malformirane uške Malformed ears	3,4	0,0	0,010
Asimetrične uške Asymmetrical ears	7,8	0,4	<0,001
Mekane i savitljive uške Soft and pliable ears	9,5	1,6	0,001
Visoko nepce High-steepled palate	63,8	43,1	<0,001
Fisurast jezik/Furrowed tongue	12,1	3,3	0,002
Jezik s točkama Tongue with smooth-rough spots	7,8	27,6	<0,001
Klinodaktilija petog prsta šake Curved fifth finger	10,3	0,8	<0,001
Majmunska brazda na šaci Single transverse palmar crease	6,0	2,0	0,060
Treći prst stopala duži od drugoga Third toe longer than second	2,6	0,0	0,032
Djelomična sindaktilija 2. i 3. prsta stopala Partial syndactylia of two middle toes	6,9	0,8	0,002
Velik razmak između 1. i 2. prsta stopala Big gap between first and second toes	36,2	2,8	<0,001

p-vrijednost testira neovisnost među skupinama Fisherovim egzaktnim testom
The p value tests the independence between the groups with Fisher's exact test

Strukturalne razlike u nalazu promatranih minor anomalija kod tih dviju skupina ispitane su uz pomoć binarnih varijabla koje registriraju samo njihov izostanak ili prisutnost.[5] Testiranje je izvedeno Fisherovim egzaktnim testom. Razlike u metričkim varijablama testirane su t-testom, a njihova međusobna zavisnost izražena je koeficijentima korelacija i linearnom regresijom.

Izjavljujemo da su istraživanja obavljena u skladu s etičkim standardima Helsinške deklaracije iz 1975. godine i njezinim izmjenama iz 1983. godine.

Rezultati

Ispitivana skupina i kontrolna skupina nisu se razlikovale s obzirom na spol (tablica 1). Usporedba prevalencije pojedinih minor anomalija u skupini djece oštećena sluha i skupini školske djece uredna sluha pokazala je da su među skupinama postojale značajne razlike (tablica 2). Prevalencija većine analiziranih minor anomalija u skupini DOS bila je značajno viša nego u skupini DUS. Unutar skupina nisu nađene značajne razlike u prevalenciji minor anomalija s obzirom na spol. Nađeno je više djece s većim brojem minor anomalija u skupini DOS, dok su u skupini DUS prevladavala ona s malim brojem ukupnih minor anomalija (tablica 3). Tako je najveći broj djece u skupini DUS imao jednu minor anomaliju (oko 33% djece), dok je u skupini DOS najveći broj njih bio s 3 minor anomalije (oko 24%). Među djecom oštećena sluha bio ih je značajan broj s 5 do 7 minor anomalija (oko 19%), dok ih u djece uredna sluha gotovo i nije bilo (samo jedno dijete s 5 minor anomalija ili 0,4%). S četiri i više minor anomalija bilo je 33,6% djece u skupini DOS i svega 7,7% DUS. Usporedba ispitanika među dvjema skupinama djece prema zbroju težina njihovih anomalija pokazala je još izraženije razlike (tablica 4). U djece oštećena sluha postojao je izrazit pomak prema višim vrijednostima W2, dok su u djece uredna sluha prevladavale niže vrijednosti W2. Visoke vrijednosti W2 (5 ili više) nađene su u 18,9% djece s oštećenim sluhom. U skupini djece uredna sluha nije nađena ni jedna osoba s W2 od 5 ili više. Prosječna vrijednost W1 za djecu s oštećenim sluhom bila je 2,90, a za djecu uredna sluha 1,70. Prosječni W2 za djecu s oštećenim sluhom bio je 2,93, a za kontrolnu skupinu 1,46. Testiranjem razlika u prosječnim vrijednostima W1 i W2 utvrđeno je da se ispitivane skupine značajno razlikuju u oba skora (tablica 5).

Djeca oštećena sluha imala su u prosjeku 2,90 od 18 minor anomalija po osobi, a školska djeca uredna sluha samo 1,70. Slično je bilo i sa zbrojem težina anomalija po osobi. Djeca oštećena sluha bila su opterećena u prosjeku s vrijednostima W2 od 2,93, a školska djeca uredna sluha sa svega 1,46 (tablica 5).

Osim razlika u vrijednostima W1 i W2 između djece oštećena sluha i školske djece uredna sluha, korelacije između W1 i W2 su bile velike (slika 1). U obje su skupine korelacije bile

Tablica 3. *Raspodjela ispitanika u skupini djece oštećena sluha (DOS) i skupini djece uredna sluha (DUS) prema broju minor anomalija po osobi po M. F. Waldrop – W1*

Table 3. *Distribution of subjects in a group of children with hearing impairment (DOS) and a group of children with normal hearing (DUS) according to the number of minor anomalies per person according to Waldrop – W1*

Ispitanici Subjects		Broj minor anomalija po M. F. Waldrop – W1/Number of minor anomalies per person according to Waldrop – W1 0	1	2	3	4	5	6	7	8	Ukupno Total
DOS	n	9	22	18	28	17	12	5	4	1	116
	%	7,8	19,0	15,5	24,1	14,7	10,3	4,3	3,4	0,9	100,0
DUS	n	37	81	67	42	18	1	0	0	0	246
	%	15	32,9	27,2	17,1	7,3	0,4	0,0	0,0	0,0	100,0

χ^2=62,613; df=8; p<0,001

Tablica 4. *Raspodjela ispitanika u skupini djece oštećena sluha (DOS) i skupini djece uredna sluha (DUS) prema zbroju težina minor anomalija po osobi po M. F. Waldrop – W2*

Table 4. *Distribution of subjects in a group of children with hearing impairment (DOS) and a group of children with normal hearing (DUS) according to the sum of the weighted scores of minor anomalies per person according to Waldrop – W2*

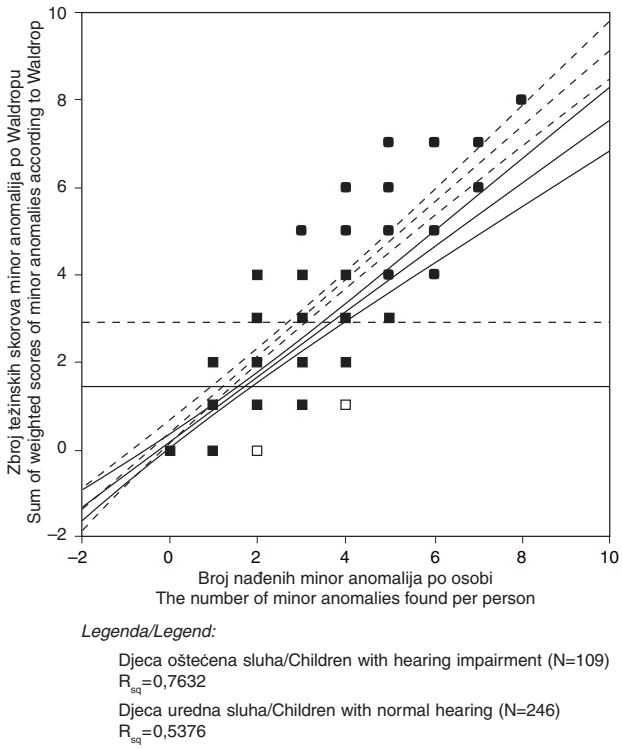
Ispitanici Subjects		Zbroj težina minor anomalija po M. F. Waldrop – W2 Sum of the weighted scores of minor anomalies per person according to Waldrop – W2									Ukupno Total
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	
DOS	n	10	19	22	21	21	14	4	4	1	116
	%	8,6	16,4	19,0	18,1	18,1	12,1	3,4	3,4	0,9	100,0
DUS	n	63	68	69	32	14	0	0	0	0	246
	%	25,6	27,6	28,0	13,0	5,7	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0

χ^2=62,483; df=8; p<0,001

Tablica 5. *Razlike u broju minor anomalija po osobi (W1) i zbroju težina anomalija po osobi (W2) između skupine djece oštećena sluha (DOS) i skupine djece uredna sluha (DUS)*

Table 5. *Differences in the number of minor anomalies per person (W1) and the sum of the weighted scores of minor anomalies per person (W2) between the group of children with hearing impairment (DOS) and the group of children with normal hearing (DUS)*

	Skupine Groups	N	Prosjek Mean	SD	Standardna greška prosjeka Mean SE	Razlika prosjeka Mean Difference	t	df	p
W1	DOS	116	2,90	1,8299	0,1700	1,200	7,55	360	<0,001
	DUS	246	1,70	1,1600	0,0744				
W2	DOS	116	2,93	1,8400	0,1711	1,488	9,24	360	<0,001
	DUS	246	1,46	1,1699	0,0755				



Slika 1. *Odnos broja nađenih minor anomalija po osobi i zbroja težina anomalija po osobi po M. F. Waldrop u skupini djece s oštećenjem sluha i skupini djece uredna sluha*

Figure 1. *Correlation between the number of minor anomalies found per person and the sum of weighted scores per person according to Waldrop in a group of children with hearing impairment and a group of children with normal hearing*

pozitivne i iznosile 0,874 za skupinu djece oštećena sluha (p<0,001) i 0,733 za skupinu školske djece uredna sluha (p<0,001). Koeficijent korelacije bio je značajno veći u skupini djece oštećena sluha nego u djece uredna sluha.

Suglasno tomu koeficijent regresije koji pokazuje linearnu ovisnost W2 o W1 bio je značajno veći u skupini djece oštećena sluha nego u skupini djece uredna sluha. Tako je pojava jedne minor anomalije kod djece oštećena sluha povećala vrijednost W2 za 0,879 (p<0,001), dok je to povećanje u školske djece uredna sluha iznosilo 0,739 (p<0,001).

Rasprava

Iako se, u ovom istraživanju, nalaz minor anomalija po osobi u djece oštećena sluha kreće u rasponu od 0 do 8, kod najvećeg broja djece nalazimo ih tri ili više. U djece uredna sluha broj nađenih minor anomalija po osobi je upola manji u odnosu na djecu oštećena sluha i kreće se u rasponu od 0 do 5. Najviše djece uredna sluha ima samo jednu do dvije minor anomalije. Teži oblici pojedinih minor anomalija ne nalaze se u skupini DUS. To su sljedeće anomalije: tanka naelektrizirana kosa (vrlo tanka kosa koja se ne može počešljati), epikantus (vertikalni kožni nabor koji potpuno prekriva medijalni očni kut), klinodaktilija petog prsta šake (prst jako savijen prema četvrtom prstu), treći prst stopala duži od drugoga. Od ostalih minor anomalija samo nalaz malformiranih uški nije zabilježen u skupini DUS. Jezik s točkama češća je pojava, ali je vezana uz zdrave osobe. I drugi autori navode da se pojedine minor anomalije češće javljaju u skupini zdrave djece nego u djece sa smetnjama u razvoju.[4,5,8] Zbog visoke i pozitivne korelacije između W1 i W2 u istraživanjima se uglavnom rabi varijabla W2. Za zdravu školsku djecu u literaturi postoje velike razlike u prosječnom broju W2. Tako su za dječake Steg i sur.[23] našli srednju vrijednost W2 od 2,88, dok su Firestone i sur.[24] našli 1,4. Za djevojčice su Waldrop i sur.[10] našli srednju vrijednost W2 od 3,54, a Rosenberg i sur.[25] 2,61. Razlog tomu može biti i primjena različitih kriterija u procjeni minor anomalija, ali razlike se uglavnom mogu protumačiti različitim karakteristikama ispitivanih populacija.[26] Glava, šake i stopala dijelovi su tijela na kojima se najlakše zapažaju različita odstupanja od normalne morfogeneze. Brojne razlike koje se uočavaju na tim dijelovima tijela lako se zapažaju između pojedinaca uključujući članove iste obitelji, braću i sestre, pa čak i blizance. Međutim, oni koji nemaju jasno izgrađenu koncepciju »nor-

malnog« i »abnormalnog« za te strukture, neće biti u stanju jasno opisati postojeće promjene s kojima se susretnu pri pregledu osobe s dismorfijom bilo koje etiologije. Na značenje minor anomalija upozorava podatak da 3% djece s jednom minor anomalijom ima i major malformaciju, dok je u djece s tri ili više minor anomalija utvrđeno postojanje major malformacije u čak 90% slučajeva.[7] U publikacijama se obično ne navode točni kriteriji za utvrđivanje pojedinih anomalija i ukupnog skora za pojedinog ispitanika, što otežava međusobno uspoređivanje rezultata istraživanja.

U ovom radu u skupini ispitanika s oštećenim sluhom nađeno je prosječno 2,90 minor anomalija po osobi, a u skupini djece uredna sluha bilo je svega 1,70 minor anomalija. Drugim riječima, djeca s oštećenjem sluha pokazuju za oko dvije trećine više minor anomalija nego djeca uredna sluha. Dobiveni rezultati slažu se s postavljenom hipotezom da je frekvencija tjelesnih minor anomalija u skupini djece oštećena sluha veća u odnosu na skupinu školske djece uredna sluha. U toj skupini prosječna vrijednost W2 iznosi 2,93, dok je u skupini školske djece uredna sluha 1,46. Kad se ispitivane tjelesne minor anomalije promatraju s obzirom na njihove težine, uočava se da je u skupini djece uredna sluha veći broj ispitanika s manjim vrijednostima W2. Za tu je skupinu karakteristično da u osoba s malim brojem minor anomalija te minor anomalije nemaju težinu, tj. imaju vrijednost nula. Za razliku od skupine djece uredna sluha, nađene minor anomalije kod ispitanika oštećena sluha s višim vrijednostima W1 su uglavnom teže, tj. veći je broj ispitanika s većim vrijednostima W2. To smo u ovom radu provjerili i linearnim regresijskim modelom. Nađena je visoka pozitivna korelacija W2 i W1. To su pokazala i druga istraživanja.[4,8,10,26] Odgovarajući pravac regresije značajno je strmiji kod skupine djece oštećena sluha nego kod skupine školske djece uredna sluha.

Minor anomalije javljaju se i u zdravoj populaciji, ali su značajno prisutnije u osoba, u kojih tijekom morfogeneze dolazi do razvojnih poremećaja bez obzira na faktore, koji do njih dovode.[2,11] Činjenica da djeca s nekom major anomalijom imaju i veći broj minor anomalija od velikog je praktičnog značenja.[7] Smith[3] navodi podatak da je u djece s tri i više minor anomalija u 90% slučajeva prisutna i neka major anomalija. Multiple minor anomalije visoko su genski determinirane pa njihov nalaz kod nekog poremećaja može upućivati na gensku determiniranost toga stanja.[23,27] Zbog toga, kao i činjenice da je istraživanje provedeno na visoko selektiranom uzorku, nalaz se visokog postotka ispitanika oštećenog sluha s tri ili više minor anomalija (57,7%) može pripisati dominantno genskoj etiologiji u ispitivane djece, tj. može pomoći u pretpostavljanju etiologije oštećenja. Nadamo se da će i naš skromni doprinos povećati bar malo tu mogućnost.

LITERATURA

1. *Pasamanick B, Lilienfeld A.* Association of maternal and fetal factors with development of mental deficiency. JAMA 1955;159:155–60.
2. *Smith DV, Bostian KE.* Congenital anomalies associated with idiopathic mental retardation. J Pediatr 1964;65:189–96.
3. *Smith DW.* Recognizable patterns of human malformation. 3. izd. Philadelphia: WB Saunders, 1982;570–88.
4. *Waldrop MF, Pedersen FA, Bell RQ.* Minor physical anomalies and behavior in preschool children. Child Development 1968;39:391–400.
5. *Waldrop MF, Halverson CF Jr.* Minor physical anomalies and hyperactive behavior in young children. U: Hellmuth J, ur. Exceptional Infant. Studies in abnormalities 2. vol. New York: Brunner/Mazel, 1971.
6. *Trixler M, Tényi T, Csábi G, Szabó G, Méhes K.* Informative morphogenetic variants in patients with schizophrenia and alcohol-dependent patients: beyond the Waldrop Scale. Am J Psychiatry 1997;154:691–3.
7. *Marden PM, Smith DW, McDonald MJ.* Congenital anomalies in the newborn infant, including minor variations. J Pediatr 1964;64:357–71.
8. *Ulovec Z, Škrinjarić I, Šošić Z, Szirovicza L, Jukić J.* The prevalence of minor physical anomalies in mentally retarded children. Coll Antropol 2002;26:119–28.
9. *Lohr JB, Flynn K.* Minor physical anomalies in schizophrenia and mood disorders. Schizophr Bull 1993;19:551–6.
10. *Waldrop MF, Goering JD.* Hyperactivity and minor physical anomalies in elementary school children. Am J Orthopsychiatry 1971;41:602–7.
11. *Méhes K.* Informative Morphogenetic Variants in the Newborn. Budapest: Akadémiai Kiadó, 1988.
12. *Opitz JM.* Invited editorial comment: Study of minor anomalies in childhood malignancy. Eur J Pediatr 1985;144:252–4.
13. Pravilnik o sastavu i načinu rada tijela vještačenja u postupku ostvarivanja prava iz socijalne skrbi. Narodne novine 1998;(39):830–35.
14. *Sehlin P, Holmgren G, Zakrisson J.* Incidence, prevalence and etiology of hearing impairment in children in the county of Vasterbotten, Sweden. Scand Audiol 1990;19:193–200.
15. *Karikoski JO, Marttila TI.* Prevalence of childhood hearing impairment in southern Finland. Scandinavian Audiology 1995;24:237–41.
16. *Boyle CA, Yeargin-Allsopp M, Doernberg NS, Holmgreen P, Murphy CC, Schendel DE.* Prevalence of selected developmental disabilities in children 3–10 years of age: the Metropolitan Atlanta Developmental Disabilities Surveillance Program, 1991. MMWR CDC Surveill Summ 1996;45: 1–14.
17. *Fortnum H, Davis A.* Epidemiology of permanent childhood hearing impairment in Trent Region, 1985–1993. Br J Audiol 1997;31:409–46.
18. *Hadjikakou K, Bamford J.* Prevalence and age of identification of permanent childhood hearing impairment in Cyprus. Audiology 2000;39:198–201.
19. *Naeem Z, Newton V.* Prevalence of sensorineural hearing loss in Asian children. Br J Audiol 1996;30:332–9.
20. *Liu XZ, Xu LR, Hu Y, Nance WE, Sismanis A, Zhang SL, Xu Y.* Epidemiological studies on hearing impairment with reference to genetic factors in Sichuan, China. Ann Otol Rhinol Laryngol 2001;110:356–63.
21. *Baille MF, Arnaud C, Cans C, Grandjean H, du Mazaubrun C, Rumeau-Rouquette C.* Prevalence, aetiology, and care of severe and profound hearing loss. Archives of Disease in Childhood 1996;75:129–32.
22. *Nekahm D, Weichbold V, Welzl-Muller K.* Epidemiology of permanent childhood hearing impairment in the Tyrol, 1980–94. Scand Audiol 2001; 30:197–202.
23. *Steg JP, Rapoport JL.* Minor physical anomalies in normal, neurotic, learning disabled, and severely disturbed children. J Autism Child Schizophr 1975; 5:299–307.
24. *Firestone P, Peters S, Rivier M, Knights RM.* Minor physical anomalies in hyperactive, retarded and normal children and their families. J Child Psychol Psychiatry 1978;19:155–60.
25. *Rosenberg JB, Weller GM.* Minor physical anomalies and academic performance in young school-children. Dev Med Child Neurol 1973;15:131–35.
26. *Firestone P, Peters S.* Minor physical anomalies and behavior in children: a review. J Autism Dev Disord 1983;13:411–25.
27. *Meggyessy V, Révhelyi M, Méhes K.* Minor malformations in mental retardation of various aetiology. Acta Paediatr Acad Sci Hung 1980;21:175–80.

LIJEČENJE KRONIČNE MIJELOIČNE LEUKEMIJE U UZNAPREDOVALOJ FAZI BOLESTI IMATINIBOM

TREATMENT OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA IN ACCELERATED PHASE AND BLASTIC CRISIS WITH IMATINIB

JOŠKO BULUM, BORIS LABAR, MIRTA MIKULIĆ, VINKO BOGDANIĆ, DUBRAVKA SERTIĆ, DAMIR NEMET, VELKA KREČAK-GVERIĆ, JASNA KOVAČEVIĆ, RANKA SERVENTI-SEIWERTH, SANJA MRSIĆ-DAVIDOVIĆ, RENATA ZADRO, DUBRAVKA BOBAN*

Deskriptori: Kronična mijeloična leukemija – farmakoterapija; Mijeloična leukemija, Philadelphia pozitivna – farmakoterapija; Piperazini – terapijska upotreba; Pirimidini – terapijska upotreba; Antineoplastici – terapijska upotreba; Inhibitori enzima – terapijska upotreba; Blastna kriza

Sažetak. Kronična mijeloična leukemija (Ph+ KML) pozitivna na Philadelphia kromosom u uznapredovaloj fazi bolesti rezistentna je na uobičajeno citostatsko liječenje. Imatinib mesilat pokazao se vrlo djelotvornim u tih bolesnika. U radu su prikazani naši preliminarni rezultati. Tijekom 9 mjeseci imatinib mesilatom liječeno je 15 bolesnika, 9 u ubrzanoj fazi bolesti i 6 u blastičnoj krizi. Terapijski učinak određen je hematološkim i citogenetičkim odgovorom. Kompletna hematološka remisija postignuta je u 12 bolesnika (80%). Citogenetički odgovor utvrđen je u 8 bolesnika (53%) od čega u 6 bolesnika (40%) vrlo dobar. Tijekom 9 mjeseci liječenja u 9 bolesnika (60%) došlo je do progresije bolesti zbog čega su 4 bolesnika umrla. Najčešće nuspojave liječenja su edemi, mučnina, neutropenija i trombocitopenija. Liječenjem imatinib mesilatom postignut je dobar, ali kratkotrajan, učinak u ubrzanoj fazi i blastičnoj krizi Ph+ KML.

Descriptors: Leukemia, myeloid, chronic – drug therapy; Leukemia, myeloid, Phyladelphia-positive – drug therapy; Piperazines – therapeutic use; Pyrimidines – therapeutic use; Antineoplastic agents – therapeutic use; Enzyme inhibitors – therapeutic use; Blast crisis

Summary. Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia (Ph+ CML), in advanced stage of disease, is resistant to standard chemotherapy. Imatinib was found to be effective in these patients. This paper shows our preliminary results. Imatinib mesylate was given to 15 patients during a 9-month period. Nine of them were in accelerated phase and 6 in blastic crisis of Ph+ CML. Patients were evaluated for hematologic and cytogenetic responses. Imatinib mesylate induced complete haematologic response in 12 patients (80% and cytogenetic response in 8 patients (53%). Six patients (40%) had a major cytogenetic response. After a 9-month follow up Ph+ CML progressed in 9 patients (60%) and 4 of them died. The most frequent adverse effects were edema, nausea, neutropenia and thrombocytopenia. Imatinib mesylate has a substantial, but short term activity in the accelerated phase and blastic crisis of the Ph+ CML.

Liječ Vjesn 2003;125:176–179

Kronična mijeloična leukemija (KML) kronična je mieloproliferativna bolest koju karakterizira zloćudna klonska preobrazba pluripotentne krvotvorne matične stanice, s ubrzanom proliferacijom i nakupljanjem stanica granulocitne loze u svim stadijima diferencijacije i sazrijevanja.[1] Za KML je karakteristična specifična citogenetička promjena, Philadelphia (Ph) kromosom, koja nastaje recipročnom translokacijom različite količine genskog materijala između dugog kraka kromosoma 9 i kromosoma 22 i prisutna je u oko 95% bolesnika s KML-om. Translokacija rezultira stvaranjem kimeričnog gena BCR-ABL koji kodira sintezu fuzijske bjelančevine BCR-ABL, sastojka enzima tirozin kinaze koji pokazuje pojačanu aktivnost. Ovaj enzim potiče nekontroliranu diobu stanica mijeloidne loze.[2,3] KML nakon inicijalne kronične faze bolesti, u prosjeku nakon 3 do 4 godine prelazi u blastičnu krizu (akutnu leukemiju). U 60–80% bolesnika blastičnoj krizi prethodi ubrzana faza bolesti. Tijekom kronične faze bolesnik obično dobro reagira na standardnu terapiju koja uključuje hidroksiureju, busulfan i interferon-α sâm ili u kombinaciji s citozin-arabinozidom, dok u blastičnoj krizi bolest pokazuje rezistenciju na uobičajeno citostatsko liječenje pa bolesnik umire u prosjeku za 3–6 mjeseci.[4,5]

Imatinib (Glivec, Novartis, Basel, Švicarska), poznat kao STI571 (*signal-transduction inhibitor*), specifični je inhibitor proteinske BCR-ABL tirozin kinaze, receptora faktora rasta trombocitnog podrijetla (PDGFR) i c-Kit (CD117), receptora faktora matičnih stanica. Lijek se kompetitivno veže na vezno mjesto za ATP na proteinu BCR-ABL, čime onemogućava fosforilaciju supstrata i daljnji prijenos signala u stanici, bez djelovanja na normalne stanice.[6] Smatra se da tim mehanizmom imatinib dovodi do zastoja u rastu i do apoptoze u hematopoetskim stanicama koje izražavaju BCR/ABL.[7] Biovaljanost imatiniba je 98%. Lijek se metabolizira u jetri preko enzimskog sustava P450 (uglavnom preko CYP3A4) i izlučuje se fecesom. Poluvrijeme eliminacije je 18 sati, a maksimalna koncentracija postiže se 2 do 4 sata nakon primjene.[8]

Lijek je ušao u kliničke studije u lipnju 1998. godine.[9] Rezultati 2. faze ispitivanja u 532 bolesnika u kasnoj kroničnoj fazi Ph+ KML-rezistentnih na interferon pokazali su odličnu djelotvornost (95% bolesnika postiglo je kompletan hematološki odgovor, 60% dobar citogenetički odgovor od čega 41% kompletan) uz 95%-tno preživljenje u 18-mjesečnom intervalu, od čega je 89% bolesnika ostalo u kroničnoj fazi. Samo je 2% bolesnika prekinulo liječenje zbog nuspojava.[10] Rezultati 1. faze ispitivanja u 58 bolesnika s blastičnom krizom Ph+ KML

* **Zavod za hematologiju, Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta, Klinički bolnički centar, Zagreb** (Joško Bulum, dr. med.; prof. dr. sc. Boris Labar, dr. med.; Mirta Mikulić, dr. med.; prim. dr. Vinko Bogdanić, dr. med.; Dubravka Sertić, dr. med.; prof. dr. sc. Damir Nemet, dr. med.; dr. Jasna Kovačević, dr. med.; Ranka Serventi-Seiwerth, dr. med.), **Interni odjel, Opća bolnica Šibenik** (dr. Velka Krečak-Gverić, dr. med.), **Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Klinički bolnički centar, Zagreb** (dr. sc. Sanja Mrsić-Davidović, dr. med.; dr. sc. Renata Zadro, dipl. ing. med. biokem.; prim. Dubravka Boban, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. B. Labar, Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za unutrašnje bolesti, Zavod za hematologiju, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

Primljeno 17. srpnja 2002., prihvaćeno 22. svibnja 2003.

pokazuju da ih polovica povoljno reagira na liječenje, dok je u otprilike četvrtine bolesnika postignuta kompletna remisija.[11]

Cilj ovog ispitivanja je provjeriti učinkovitost i toksičnost imatinib mesilata u liječenju Ph+ ili BCR-ABL+ KML u ubrzanoj fazi bolesti i blastičnoj krizi.

Bolesnici i metode

Bolesnici

Od lipnja 2001. do svibnja 2002. u ispitivanje je uključeno 15 bolesnika starijih od 18 godina u ubrzanoj fazi ili blastičnoj krizi Ph+ ili BCR-ABL+ KML. Značajke bolesnika prikazuje tablica 1. Ispitivanje je odobrilo etičko povjerenstvo Kliničkoga

Tablica 1. *Karakteristike 15 bolesnika*
Table 1. *Characteristics of the 15 patients*

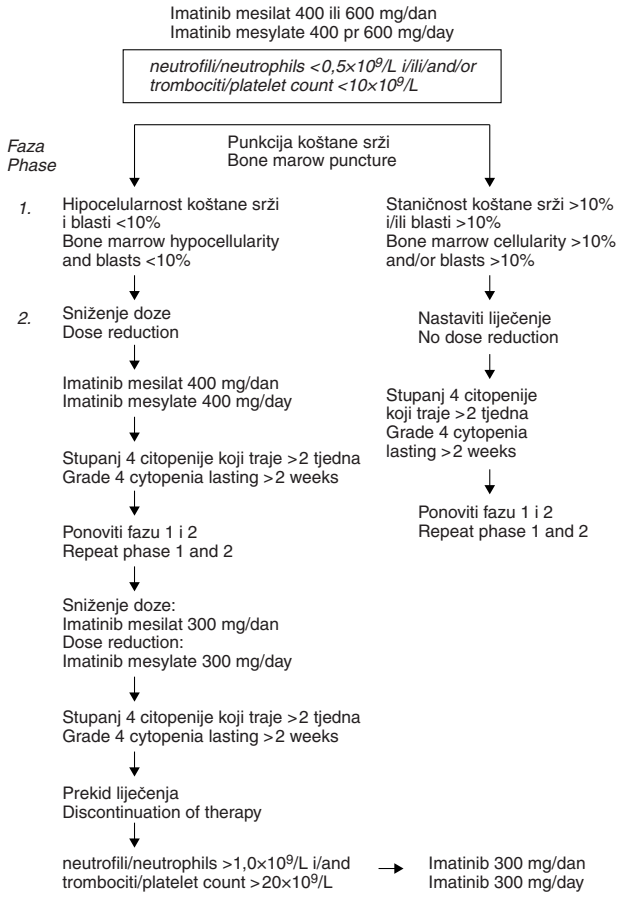
Karakteristika Characteristic	Vrijednost Value
Spol M/Ž / Sex M/F	5/10
Dob – godine/Age – years	
medijan/median	58
raspon/range	22–71
Faza Ph+ KML – broj (%)/Phase of Ph+ CML –N° (%)	
ubrzana faza Ph(+) KML/Accelerated phase of Ph(+) CML	9 (60%)
blastična kriza Ph(+) KML/Blastic crisis Ph(+) of CML	6 (40%)
Trajanje bolesti – mjeseci/Time since diagnosis – months	
medijan/median	54
raspon/range	3–153
Leukociti prije početka th. – $\times 10^9$/l White blood count before th. – $\times 10^9$/l	
medijan/median	24,1
raspon/range	1,4–101
Trombociti prije početka th. – $\times 10^9$/l Platelet count before th. – $\times 10^9$/l	
medijan/median	391,6
raspon/range	35–1400
Blasti u perifernoj krvi prije th. – % Blasts in peripheral blood before th. – %	
medijan/median	5,8
raspon/range	0–32
Blasti u koštanoj srži prije th. – % Blasts in bone marrow before th. – %	
medijan/median	12,7
raspon/range	0–40

bolničkog centra Zagreb, a svi bolesnici su prije uključivanja u ispitivanje bili detaljno upoznati o načinu liječenja te su potpisali informirani pristanak u skladu s Helsinškom deklaracijom.

Metode

Liječenje imatinibom i laboratorijsko praćenje terapijskog odgovora

Bolesnici su liječeni imatinibom u dozi od 600 mg na dan (13 bolesnika) i 400 mg na dan (2 bolesnika). Postupnik primjene i promjene doze ovisno o nuspojavama prikazuje slika 1. Laboratorijsko praćenje učinka i objektivizacija nuspojava tijekom razdoblja od 9 mjeseci uključivali su određivanje kompletne krvne slike, ukupni bilirubin, ureju, kreatinin, uričnu kiselinu, alkalnu fosfatazu, transferaze AST i ALT te LDH, i to svakih 7 dana prvih pet tjedana, a zatim svakih mjesec dana. Pretrage koštane srži s citološkom analizom razmaza koštane srži, citogenetikom koštane srži i molekularnom analizom (PCR) prijepisa fuzijskog onkogena BCR-ABL određivane su prije početka liječenja i zatim svaka 3 mjeseca. Od citogenetičkih metoda u ovom se ispitivanju rabila klasična tehnika G-pruganja[12] i metoda fluorescentne hibridizacije *in situ* (FISH).[13]



Slika 1. *Postupak promjene doze imatiniba kod pojave stupnja 4 neutropenije ili stupnja 4 trombocitopenije koja se ne kontrolira transfuzijama trombocita, a javlja se nakon 28 dana liječenja i traje najmanje 14 dana*
Figure 1. *Algorithm for dose modification in the case of neutropenia grade 4 and thrombocytopenia grade 4 unresponsive to platelet transfusion, occurring >28 days of treatment with imatinib and lasting for at least 14 days*

Kriteriji koji određuju uznapredovalu bolest i procjenu terapijskog učinka

Ubrzana faza KML-a određena je prisutnošću više od 15% blasta, više od 30% blasta i promijelocita ili više od 20% bazofila u perifernoj krvi ili koštanoj srži, ili brojem trombocita ispod 100×10^9/l.

Blastična kriza KML-a određena je prisutnošću više od 30% blasta u perifernoj krvi ili koštanoj srži, ili nalazom ekstramedularne bolesti s prisutnošću blasta.

Terapijski je učinak procijenjen kriterijima kompletne hematološke remisije i citogenetičkim odgovorom,[11] tj. smanjenjem broja Ph+ metafaza u koštanoj srži.

Kompletna hematološka remisija KML-a određena je nestankom blasta iz periferne krvi, postotkom blasta u koštanoj srži manjim od 5%, brojem neutrofilnih granulocita većim od $1,0\times10^9$/l i brojem trombocita većim od 100×10^9/l.

Citogenetički odgovor određen je postotkom Ph+ metafaza u koštanoj srži: dobar citogenetički odgovor uključuje potpun (0% Ph+ metafaza) i djelomičan odgovor (1–35% Ph+ metafaza), osrednji citogenetički odgovor (36–65% Ph+ metafaza), slab odgovor (66–95% Ph+ metafaza) i bez odgovora (96–100% Ph+ metafaza).

Nuspojave liječenja

Nuspojave su određene i stupnjevane prema kriterijima NCI – CTC.[14] U slučaju pojave neutropenije i/ili trombocitopenije 4. stupnja doza lijeka je reducirana prema shemi prikazanoj na slici 1.

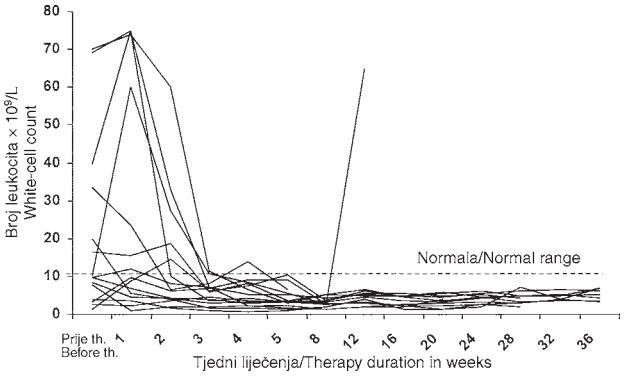
Statistička obrada

Podaci su obrađeni deskriptivnom statističkom metodom.[15]

Rezultati

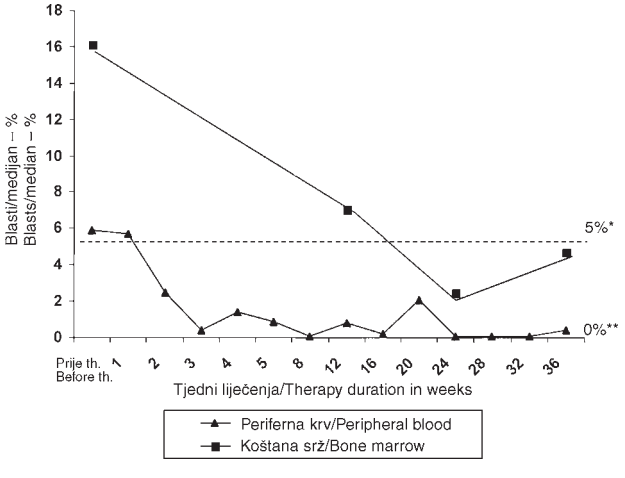
Terapijski odgovor

U svih 15 bolesnika postignut je odličan hematološki odgovor na terapiju imatinibom. Slike 2. i 3. prikazuju terapijski odgovor objektiviziran brojem leukocita u perifernoj krvi (slika 2) i brojem blasta u perifernoj krvi i koštanoj srži (slika 3). Kompletna hematološka remisija dokazana je u 12 bolesnika (80%), u prosjeku nakon 5 tjedana liječenja, dok je kod preostala 3 bolesnika broj trombocita bio trajno snižen pa nisu zadovoljavali kriterije kompletne remisije. U 8 bolesnika (53%) utvrđen je citogenetički odgovor. Nakon 5 mjeseci liječenja u 6 bolesnika (40%) utvrđen je dobar, a u preostala 2 bolesnika slab citogenetički odgovor. Tijekom 9 mjeseci koliko su bolesnici bili praćeni u 9 (60%) došlo je do progresije bolesti u prosjeku nakon 21 tjedna liječenja, a 4 su bolesnika (27%) zbog toga umrla. Preostalih je 6 bolesnika (40%) i nakon 9 mjeseci liječenja u kompletnoj hematološkoj remisiji i svi imaju manje od 35% Ph+ metafaza u koštanoj srži (dobar citogenetički odgovor). Ni jedan bolesnik nije postigao molekularnu remisiju, tj. u svih je bolesnika tijekom praćenja stalno prisutan prijepis BCR-ABL.



Slika 2. *Broj leukocita u perifernoj krvi tijekom liječenja imatinib mesilatom tijekom 9 mjeseci*

Figure 2. *White blood cell count during the nine-month period of treatment with imatinib mesylate*



* Normalni postotak blasta u koštanoj srži
Normal percentage of blasts in bone marrow

** Normalni postotak blasta u perifernoj krvi
Normal percentage of blasts in peripheral blood

Slika 3. *Medijan postotka blasta u perifernoj krvi i koštanoj srži tijekom liječenja imatinib mesilatom tijekom devet mjeseci*

Figure 3. *Median of blast percentage in peripheral blood and bone marrow during the nine-month period of treatment with imatinib mesylate*

Toksičnost imatiniba

Nuspojave 9-mjesečnog liječenja prikazuje tablica 2. Najčešće nuspojave bile su edemi (60% bolesnika), mučnina (33%) i osip (20%). Nuspojave su bile uglavnom blaga do umjerena stupnja (stupanj 1 i 2). Od hematoloških nuspojava neutropenija 4. stupnja opisana je u 5 bolesnika (33%), a trombocitopenija 4. stupnja u 4 bolesnika (27%). U 11 bolesnika (73%) doza lijeka je morala biti snižena ili je liječenje privremeno prekinuto zbog hematološke toksičnosti, dok je kod jednog bolesnika liječenje prekinuto zbog pojave ascitesa 3. stupnja. Četiri bolesnika su umrla zbog progresije bolesti; ni jedan smrtni slučaj nije povezan s uzimanjem imatiniba.

Tablica 2. *Nuspojave tijekom liječenja imatinibom*
Table 2. *Imatinib related adverse effects*

Nehematološke nuspojave Nonhematologic adverse events	Stupanj 1/2 Grade 1/2	Stupanj 3/4 Grade 3/4
Edemi/Edema	7/15 (47%)	2/15 (13%)
Mučnina/Nausea	5/15 (33%)	
Dermatitis – Osip/Rash	3/15 (20%)	
Proljev/Diarrhea	2/15 (13%)	
Mišićni grčevi/Muscle cramps	2/15 (13%)	
Meteorizam/Meteorism	2/15 (13%)	
Bol u trbuhu/Abdominal pain	2/15 (13%)	
Glavobolja/Headache	1/15 (7%)	
Artralgije/Arthralgia	1/15 (7%)	1/15 (7%)
Bol u prsima/Chest pain		1/15 (7%)
Ascites		1/15 (7%)
Hematološke nuspojave Hematologic adverse events	**Stupanj 3 Grade 3**	**Stupanj 4 Grade 4**
Neutropenija/Neutropenia	2/15 (13%)	5/15 (33%)
Trombocitopenija/Thrombocytopenia	2/15 (13%)	4/15 (27%)

Rasprava

Rezultati ovog ispitivanja pokazuju da je imatinib relativno siguran lijek koji pokazuje dobru djelotvornost u ubrzanoj fazi i blastičnoj krizi Ph+ KML. U 80% bolesnika postignuta je kompletna hematološka remisija, a u 53% bolesnika citogenetički odgovor, od čega kod 40% dobar citogenetički odgovor s manje od 35% Ph+ metafaza u koštanoj srži. Nehematološke nuspojave, od koji su najčešće bile edemi i mučnina, u većini slučajeva nisu zahtijevale dugotrajnije sniženje doze lijeka ili prekid liječenja. Samo je u jednom slučaju zbog ascitesa liječenje moralo biti prekinuto. Značajno češća pojava 4. stupnja neutropenije (33%) i 4. stupnja trombocitopenije (27%) u odnosu na rezultate liječenja bolesnika u kroničnoj fazi Ph+ KML (8,1% i 0,9%)[9] vjerojatno je rezultat izrazite slabosti funkcije koštane srži u uznapredovaloj fazi bolesti, kao i primjene više doze lijeka.

Usprkos odličnom početnom učinku imatinib mesilata, vidljivo je da je kod 60% bolesnika tijekom 9 mjeseci liječenja

došlo do progresije bolesti, a 27% bolesnika je umrlo. Kratkotrajan učinak imatiniba može se dijelom objasniti pojavom rezistencije na lijek. Rezistencija na imatinib može nastati zbog supstitucije aminokiselina u molekuli BCR-ABL što ima za posljedicu promjenu konformacije mjesta na koje se veže ATP[16,17] zbog pojave novih, dodatnih kromosomskih promjena na koje lijek ne djeluje[18] te zbog pojačane ekspresije gena odgovornih za višestruku rezistenciju na lijekove (MDR).[19,20]

Stoga povoljan ali privremeni učinak imatiniba u uznapredovaloj fazi Ph+ KML zahtijeva dodatno liječenje, tj. ovaj lijek treba kombinirati s terapijskim postupkom koji može dati trajniji antitumorski učinak. Mlađim bolesnicima imatinib mesilat može »kupiti vrijeme«. Dok se lijekom kontrolira bolest, u tom se razdoblju pretraživanjem svjetskih registara dobrovoljnih davatelja krvotvornih matičnih stanica može pronaći HLA-podudarni davatelj za liječenje alogenom transplantacijom.[21]

Najnoviji pokazatelji primjene imatiniba u kroničnoj fazi Ph+ KML veoma ohrabruju, posebice za bolesnike koji ne mogu biti liječeni alogenom transplantacijom.[22] Bolesnici refraktorni na liječenje interferonom ili bolesnici s teškim nuspojavama na terapiju interferonom pokazuju također odličan početni odgovor.[23] Sve to upućuje na to da će imatinib mesilat postati prva linija terapije novodijagnosticirane Ph+ KML.

U zaključku treba reći da imatinib mesilat ima dobar početni učinak uz podnošljive nuspojave kod ubrzane faze i blastične krize Ph+ KML. No njegova primjena u ovoj fazi bolesti pokazuje ograničen učinak. U liječenju tih bolesnika imatinib mesilat bi se trebao primjenivati u kombinaciji s drugim oblicima liječenja.

U studiju su uključili bolesnike klinički odjeli i liječnici:

1. Interna klinika, KBC Zagreb, prim. dr. Vinko Bogdanić, dr. Jasna Kovačević, prof. dr. Damir Nemet,
2. Interna klinika, KB Dubrava, Zagreb, dr. Radmila Ajduković,
3. Interna klinika, KB Merkur, prof. dr. Branimir Jakšić,
4. Interna klinika, OB Sveti Duh, dr. sc. Nada Lang,
5. Interni odjel, Opće bolnice Dubrovnik, dr. Elizabeta Čorović,
6. Interni odjel, OB Šibenik, dr. Velka Krečak-Gverić,
7. Interni odjel OB Pula, dr. Marija Čačković.

Zahvala: Autori zahvaljuju svim hematološkom odjelima i liječnicima koji su kontrolirali bolesnike tijekom liječenja imatinibom.

LITERATURA

1. *Verfaillie CM.* Biology of chronic myelogenous leukemia. U: McGlave P, Verfaillie CM, ur. Hematology/Oncology Clin North Am. Philadelphia: Saunders Company 1998;12:1–29.
2. *Lugo TG, Pendergast AM, Muller AJ, Witte ON.* Tyrosine kinase activity and transformation potency of bcr-abl oncogene products. Science 1990; 247:1079–82.
3. *Deininger MW, Goldman JM, Melo JV.* The molecular biology of chronic myeloid leukemia. Blood 2000;96:3343–56.
4. *Larson RS, Wolf SN.* Chronic myeloid leukemia. U: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskeras F, Greer JP, Rodgers GM, ur. Wintrobe's clinical hematology. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999:2342–74.
5. *Sawyers CL.* Chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 1999;340:1330–40.
6. *Deininger MV, Goldman MJ, Lyndon N, Melo JV.* The tyrosine kinase inhibitor CGP57148B selectively inhibits the growth of BCR-ABL positive cells. Blood 1997;90:3691–8.
7. *Gambacorti-Passerini C, le Coutre P, Mologni L i sur.* Inhibition of the ABL kinase activity blocks the proliferation of BCR/ABL+ leukemic cells and induces apoptosis. Blood Cells Mol Dis 1997;23:380–94.
8. *Tsao AS, Kantarjian H, Talpaz M.* STI-571 in Chronic Myelogenous Leukaemia. Br J Haematol 2002;119:15.
9. *Goldman J.* STI571 for chronic myeloid leukemia. Knjiga sažetaka, Seminar: New Trends in the Treatment of Acute Leukemia. Dubrovnik 2001.
10. *Kantarijan H, Sawyers C, Hochhaus A i sur.* Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. N Engl J Med. 2002;346:645–652.
11. *Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H i sur.* Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. N Engl J Med 2001;344:1038–42.
12. *Clare N, Hansen K.* Cytogenetics in the diagnosis of hematologic malignancies. Hematology – Oncology Clin North Am 1994;8(4):785–807.
13. *Amare PS, Baisane C, Saikia T, Nair R, Gawade H, Advani S.* Fluorescence in situ hybridization: a highly efficient technique of molecular diagnosis and predication for disease course in patient with myeloid leukemias. Cancer Genetics & Cytogenetics. 2001;131(2):125–34.
14. Cancer Therapy Evaluation Program. Common toxicity criteria, version 2.0. Bethesda, Md.: National Cancer Institute, March 1998.
15. SPSS-X. Statistical package for the social sciences (Release 3). McGraw-Hill:New York, 1986.
16. *Gorre ME, Mohammed M, Ellwood K et al.* Clinical resistance to STI-571 cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutation or amplification. Science 2001;293:876–83.
17. *Branford S, Rudzki Z, Walsh S et al.* High frequency of point mutations clustered within the adenosine triphosphate-binding region of BCR/ABL in patients with chronic myeloid leukemia or Ph-positive acute lymphoblastic leukemia who develop imatinib (STI571) resistance. Blood 2002; 99:3472–79.
18. *Kreil S, Muller MC, Lahaye T et al.* Molecular and chromosomal mechanisms of resistance in CML patients after STI571 (Glivec) therapy [abstract]. Blood 2001;98:435a.
19. *Giles FJ, Kantarjian HM, Cortes J i sur.* Multidrug resistance protein expresion in chronic myeloid leukemia: associations and significance. Cancer 1999;86:805–13.
20. *Weisberg E, Griffin JD.* Mechanism of resistance to the ABL tyrosine kinase inhibitor STI571 in BCR/ABL-transformed hematopoietic cell lines. Blood 2000;95:3498–505.
21. *Visani G, Rosti G, Bandini G i sur.* Second chronic phase before transplantation is Crucial for improving survival of blastic phase chronic myeloid leukemia. Br J Haematol 2000;109(4):722–28.
22. *Savage DG and Antman KH.* Drug Therapy: Imatinib mesylate – A new oral targeted therapy. N Engl J Med. 2002;346:683–93.
23. *Kantarjian HM, Cortes JE, O'Brien S et al.* Imatinib mesylate therapy in newly diagnosed patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia: high incidence of early complete and major cytogenetic responses. Blood 2003;101:97–104.

CITODIJAGNOSTIKA OZRAČENIH STANICA DOJKE – – VRIJEDNOST I MOGUĆE POGREŠKE

FINE NEEDLE ASPIRATION CYTOLOGY OF IRRADIATED BREAST – – VALUE AND POTENTIAL DIAGNOSTIC PITFALLS

MIRJANA MARKOVIĆ-GLAMOČAK, MIRNA SUČIĆ, ŠIMUN KRIŽANAC, SUNČICA RIES, KORALJKA GJADROV-KUVEŽDIĆ, DUBRAVKA BOBAN*

Deskriptori: Dojka – citologija, učinci zračenja; Tumori dojke – kirurgija, radioterapija; Bolesti dojke – dijagnostika, patologija

Sažetak. Opisane su morfološke promjene stanica žljezdanog epitela dojke nakon poštedne operacije karcinoma dojke i zračenja. Cilj rada bio je utvrditi mogućnost citološke procjene morfoloških promjena palpabilnih lezija u ostalom dijelu ozračene dojke. Analizirali smo citološke razmaze punktata u 50 bolesnica nakon operacije i zračenja. U 12 bolesnica, od kojih se u 2 citološki radilo o karcinomu, a u 10 o suspektnim promjenama koje su perzistirale, učinjena je biopsija i patohistološka potvrda. Dva citološki nađena karcinoma potvrđena su i patohistološki. Recidiv je patohistološki dokazan i u 3/10 (33,3%) citološki suspektnih punktata, dok se u ostalih 7/10 (66,7%) suspektnih nalaza radilo o benignoj promjeni (2 blage duktalne proliferacije, 2 floridne duktalne proliferacije, 3 adenoze). Ostale bolesnice praćene su klinički i citomorfološki nakon 4–5 mjeseci do nestanka promjena. U periodu praćenja nije došlo do recidiva bolesti. Citodijagnostika je korisna u procjeni i praćenju palpabilnih promjena dojke nakon zračenja iako je njezina uloga ograničena. Citolog mora znati je li i kada bolesnica bila zračena. Nalaz promijenjenih stanica nakon perioda kad tih promjena nije bilo upućuje na recidiv bolesti.

Descriptors: Breast – cytology, radiation effects; Breast neoplasms – surgery, radiotherapy; Breast diseases – diagnosis, pathology

Summary. Morphologic changes in glandular epithelium of the breast after quadrantectomy of the breast carcinoma and radiotherapy are described. The aim of the study was to establish the possibilities of cytologic assessment of morphological changes in palpable lesions in the residual breast tissue. Fine needle aspirates of 50 patients after surgery and radiotherapy of the breast carcinoma were analyzed. Biopsy and pathohistologic verification were performed in 12 patients. Carcinoma was cytologically found and confirmed pathohistologically in two cases. Recurrence was pathohistologically confirmed in 3/10 (33.3%) cytologically suspect aspirates, while in the remaining 7/10 (66.7%) suspect findings benign changes were established (2 mild ductal proliferations, 2 florid ductal proliferations, 3 cases of adenosis). The patients were followed-up clinically and cytomorphologically. No relapse was noted in the follow up period. Although its role is limited, fine needle aspiration cytology is useful in the assessment and follow-up of palpable changes after irradiation. A cytologist shoud be informed on whether and when a patient underwent irradiation. The finding of the changed cell after the period without changes points to the relapse of the disease.

Liječ Vjesn 2003;125:180–183

Radikalna mastektomija bila je godinama terapija izbora karcinoma dojke.

Od 1973. godine[1] primjenjuje se tzv. poštedna operacija u slučajevima koji to prema dogovorenim kriterijima dopuštaju. Uz poštednu operaciju obvezatna je disekcija aksile te zračenje ostalog tkiva dojke. Praćenjem ovako liječenih bolesnica uočena je podjednaka učestalost ponovne pojave bolesti i podjednako preživljenje[1] pa se smatra da je radikalna mastektomija nepotrebna mutilacija za bolesnicu.

Sastavni dio ovog načina liječenja karcinoma dojke je radioterapija koja nosi sa sobom nove dijagnostičke probleme u praćenju ostalog tkiva dojke.

Godinama se istražuje odnos zračenja i osjetljivosti normalne populacije stanica, a posebno utjecaj zračenja na tumorske stanice, kod terapije ovom metodom. Zračenje uzrokuje biološke promjene na stanicama koje su često povezane s morfološkim promjenama. Eksfolijacija citomorfološki promijenjenih (bizarnih) stanica koje nalikuju malignima opisuje se nakon zračenja grla maternice,[2,3] mokraćnog mjehura[4–6] i drugih organa.[7,8]

Citološka punkcija tankom iglom sastavni je dio trodijelne pretrage u dijagnostici karcinoma dojke.[9] Možda je još važnija, ali i zahtjevnija u praćenju promjena koje nastaju nakon operacije i zračenja. Postiradijacijske promjene na normalnom i malignom epitelu teško se razlikuju. U ovim slučajevima treba mišljenje dati uz velik oprez jer postoji opasnost od pogrešne citomorfološke interpretacije stanica.[10]

Nakon zračenja može se razviti i fibroza koja uzrokuje pojavu difuznog ili čvorastog zadebljanja. Punkcijom se obično dobije malo stanica koje mogu biti dobroćudne ili zloćudne, uz elemente veziva, što otežava citomorfološku dijagnostiku.

Opisano je niz promjena koje se javljaju *općenito* na svim ozračenim stanicama. Najčešće od njih su povećanje cijele stanice dva do pet puta, vakuolizacija citoplazme, nepravilan kromatin jezgre, istaknut nukleol.[10]

Morfološke promjene *na ozračenom epitelu dojke* opisane su u malom broju do sada objavljenih radova, većinom i na malom broju bolesnica.[11–14] Na osnovi dosadašnjih rezultata morfološke analize svih stanica, benignih i malignih, izloženih zračenju, najčešće se nalaze sljedeće promjene: povećanje stanice, obično 3 do 4 puta u odnosu na njezinu normalnu veličinu, bizarni oblici stanica, multinukleacija, vakuolizacija jezgre i citoplazme, promjena reakcije bojenja citoplazme (amphophylia) u bojenju po Papanicolaouu, odgovor »domaćina« na zračenje (povećan broj histiocita, nerijetko multinuklearnih), fagocitoza leukocita i/ili epitelnih stanica.

* **Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Zavod za citologiju** (dr. sc. Mirjana Marković-Glamočak, dr. med.; doc. dr. sc. Mirna Sučić, dr. med.; prof. dr. sc. Šimun Križanac, dr. med.; Sunčica Ries, dr. med.; mr. sc. Koraljka Gjadrov-Kuveždić, dr. med.; prim. Dubravka Boban, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. M. Marković-Glamočak, Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Zavod za citologiju, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

Primljeno 16. siječnja 2003., prihvaćeno 22. svibnja 2003.

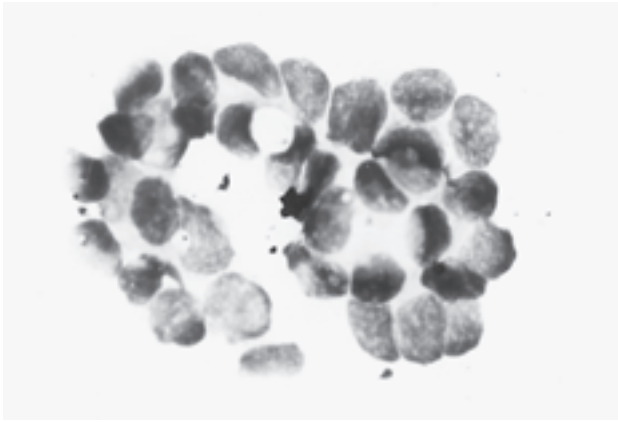
Sve navedene promjene ne moraju uvijek biti prisutne. Usto, mogu trajati godinama, biti reverzibilne i tako biti uzrokom lažno pozitivnih nalaza.[12]

Cilj rada

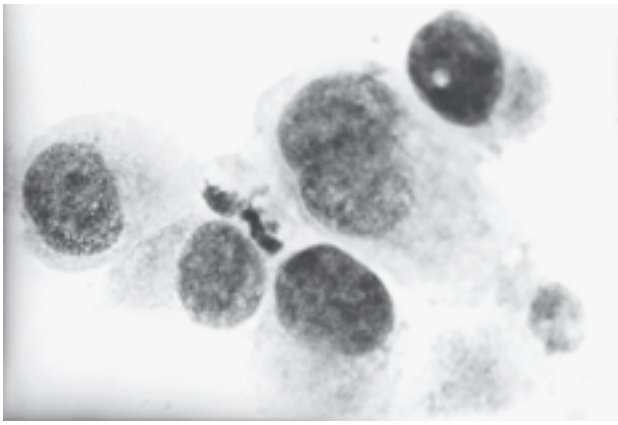
Potaknuti problemima navedenim u uvodnom dijelu i činjenicom da se i mi, u citološkom radu, sve češće susrećemo s potrebom analize ozračenih stanica dojke, analizirali smo punktate ozračenih dojki u Zavodu za citologiju KBC-a Rebro.

Usporedili smo citomorfološke osobine ozračenih i neozračenih benignih (slike 1, 2) i malignih stanica (slike 3, 4) i nastojali odrediti one koje bi mogle pomoći u njihovu razlikovanju.

Rezultate smo usporedili s do sada objavljenim podacima u literaturi radi procjene naših dijagnostičkih mogućnosti.



Slika 1. *Tkivo dojke (MGG, 1×1000)*
Figure 1. *Breast tissue (MGG, 1×1000)*



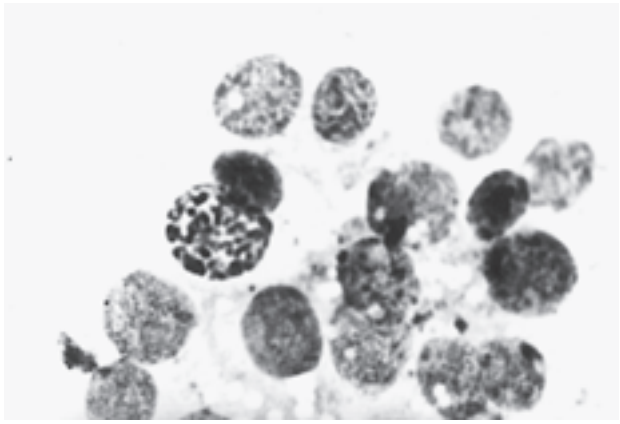
Slika 2. *Ozračene benigne stanice (MGG, 1×1000)*
Figure 2. *Benign irradiated cells (MGG, 1×1000)*

Bolesnici i metode

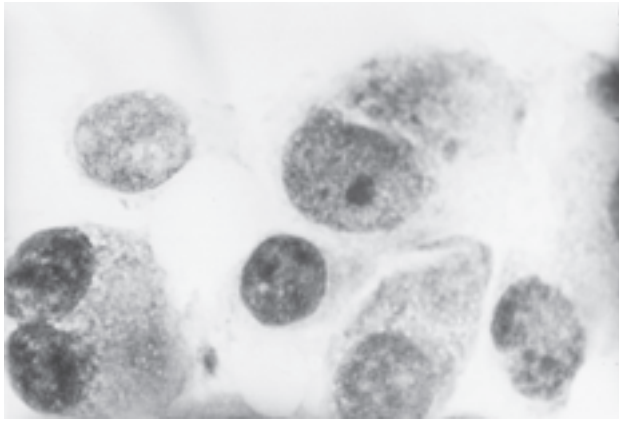
Tijekom deset godina, od 1989. do 1998., punktirali smo 50 žena nakon poštedne operacije i zračenja.

Bolesnice su bile u dobi od 40 do 75 godina.

Punktirali smo tankom iglom (22G) i štrcaljkom na uobičajen način.[16] Razmaze smo bojili May-Grünwald-Giemsinom metodom (MGG) i analizirali svjetlosnim mikroskopom. Kontrolne punkcije učinjene su nakon 4–5 mjeseci i ponavljane dok su promjene postojale. Indikacije za punkciju bile su suspektne palpabilne i/ili ultrazvučne promjene u ozračenoj dojci,



Slika 3. *Karcinom dojke (MGG, 1×1000)*
Figure 3. *Breast carcinoma (MGG, 1×1000)*



Slika 4. *Maligne ozračene stanice (MGG, 1×1000)*
Figure 4. *Malignant irradiated cells (MGG, 1×1000)*

ali i palpabilne i/ili ultrazvučne suspektne promjene u dojci koja nije bila zračena.

Izgled ozračenih stanica, u klinički suspektnim promjenama, usporedili smo:

1. sa stanicama u punktatu iste dojke koji nije bio klinički suspektan
2. sa stanicama u punktatu druge dojke koja nije bila zračena.

Razlika u izgledu stanica u ozračenoj i neozračenoj dojci iste bolesnice koristila nam je u procjeni je li promijenjen izgled stanica stvarno posljedica zračenja. Točnije, ako su postojale suspektne morfološke promjene u ozračenoj dojci, a u neozračenoj ih nije bilo, smatrali smo da je promjena vrlo vjerojatno uzrokovana zračenjem.

U bolesnica u kojih su promjene perzistirale, ili su i neki drugi nalazi bili suspektni, učinjena je biopsija i patohistološka potvrda.

Rezultati

Morfološke promjene koje smo najčešće uočili na malignim i benignim ozračenim stanicama bile su povećanje cijele stanice, vakuolizacija citoplazme, multinukleacija, bizarni oblici stanica te histiociti u pozadini razmaza. Nalaze smo razvrstali u jednu od citoloških skupina prema preporuci sa sastanka u Bethesdi.[17] Atipične i suspektne promjene pratili smo morfološki. Kontrolna citološka punkcija učinjena je nakon 4 do 5 mjeseci i ponavljana ovisno o morfološkom, ali i drugim nalazima. Ako su nakon nekoliko kontrola promjene perzistirale

Tablica 1. *Usporedba citoloških i patohistoloških nalaza ozračenih dojki (N=12)*

Table 1. *Comparison of cytomorphological and pathohistological changes in irradiated breast (N=12)*

Citologija Cytology (N=12)	N	Patohistologija/Pathohistology (N=12) blaga proliferacija mild proliferation N=2	floridna ploriferacija florid proliferation N=2	adenoza adenosis N=3	karcinom carcinoma N=5
Suspektno Suspected	10	2	2	3	3 (33,3%)
Karcinom Carcinoma	2	0	0	0	2 (100%)
	12	2 (16,6%)	2 (16,6%)	3 (25,0%)	5 (41,6%)

ili ako je jedan nalaz trodijelne pretrage (»triple test«) upućivao na suspektnu promjenu, učinjena je biopsija i patohistološka potvrda. Bolesnice, u kojih nije postojala indikacija za patohistološku potvrdu, praćene su klinički i ni u jedne, u periodu praćenja, nije došlo do recidiva bolesti.

Biopsija je učinjena u 12 bolesnica. Usporedba citoloških i patohistoloških rezultata prikazana je na tablici 1.

U dva (2) slučaja citološki se radilo o ozračenim malignim stanicama, što je potvrđeno i patohistološki. U ostalih deset (10) punktata citološki smo promjene ocijenili suspektnima. Patohistološki se u dva (2) slučaja radilo samo o blagoj proliferaciji epitela, u dva (2) o floridnoj proliferaciji, u tri (3) o adenozi, a u tri (3) o malignoj promjeni.

Usporedbom citomorfološkog izgleda stanica ozračene dojke u klinički suspektnom punktatu i onom koji nije bio suspektan nađene su citomorfološke osobine koje se većim dijelom preklapaju. Stanice su povećane, omjer jezgra/citoplazma ostaje nepromijenjen, kromatin grublje zrnat, često je istaknut nukleol. Izgled stanica u punktatu dojke koja nije bila zračena ostaje nepromijenjen, odgovara izgledu stanica normalnoga žljezdanog epitela. Ozračene maligne stanice u recidivu bolesti imaju sve karakteristike malignih epitelnih stanica, ali su stanice u cijelosti povećane, omjer jezgra/citoplazma pomaknut je u korist jezgre, kromatin je grublji i nepravilan, a često se ističe jedan ili više nepravilnih nukleola.

Druge promjene koje smo naveli mogu se naći, ali nemaju dijagnostičko značenje.

Rasprava

Otvrdnuće nakon zračenja dojke najčešće može biti posljedica fibroze, nekroze masnog tkiva ili recidiva bolesti.[9–13,20,21] Fizikalni pregled kao ni mamografija ne mogu često riješiti o kojoj se od ovih promjena radi pa je citološka punkcija vrijedna metoda koja može pridonijeti rješavanju tog dijagnostičkog problema.

Analiza naših rezultata slaže se s rezultatima autora[10] koji smatraju da u procjeni nalaza ozračenih malignih stanica koristi usporedba citološkog nalaza punktata tumora pri postavljanju dijagnoze, prije zračenja, jer maligne stanice u recidivu bolesti obično zadrže morfološku sliku primarnog tumora.

Ozračene maligne stanice imaju izrazito promijenjen omjer jezgra/citoplazma u korist jezgre, dok je taj omjer u benignim stanicama nepromijenjen.[6,9,11,12] Raspored kromatina je izrazito nepravilan. Te citomorfološke promjene najviše su nam koristile u razlikovanju benignih i malignih ozračenih stanica, a isto navode i drugi autori.[6,11,12]

Uz opisano, u literaturi se navode još neki pokazatelji: nekroza u pozadini malignih ozračenih stanica, bipolarne stanice benignog izgleda u punktatima benignih ozračenih stanica.[11,14,16–18,22] U svojim razmazima nismo redovito nalazili te morfološke promjene pa, prema našem iskustvu, spomenute promjene ne koriste razlikovanju benignih i malignih promjena.

Kako bismo pomogli rješenju ovih dijagnostičkih teškoća, analizirali smo i jedan ili više punktata iste dojke koja je operirana i zračena, a promjene klinički nisu bile suspektne, kao i nekoliko punktata neozračene dojke.

Citološki nalaz punktata iste dojke s manje klinički suspektnih mjesta najčešće je pokazivao elemente tkiva dojke bez morfoloških osobitosti. U manjem broju slučajeva nađena je cista, fibrocistične promjene s proliferacijom te u jednom punktatu atipija epitela. U punktatima druge, neozračene dojke najčešće je nađeno tkivo dojke, fibrocistične promjene bez proliferacije ili s proliferacijom, rjeđe fibroadenom, a u jednom slučaju dijagnosticiran je neinvazivni karcinom.

Ove citomorfološke razlike teško je točno protumačiti. Kako je poznato da pojedini dijelovi žljezdanog tkiva dojke i u normalnim okolnostima različito reagiraju na stimulaciju hormonima[19] i na druge, možda još nepoznate čimbenike, moguće je da epitel različito reagira i na zračenje. Nestanak citomorfoloških promjena bez terapije nakon određenog perioda (najčešće za 6 do 12 mjeseci, ali i kasnije) upućuje na benignu promjenu. To pokazuje naše iskustvo, a i rezultati nekih drugih autora.[8,11,15] Naprotiv, promjene koje dulje prezistiraju ili su se javile nakon određenog perioda kad tih promjena nije bilo, upućuju na recidiv bolesti i zahtijevaju patohistološku analizu. Patohistološka analiza je i danas zadnje mišljenje, ali treba znati da je nakon zračenja i patohistološka dijagnostika otežana, pa je uska suradnja kliničara i morfologa nužna.

Zaključak

- Vrijednost aspiracijske citodijagnostike ozračenih stanica je ograničena.
- Citološka analiza u tim je slučajevima točnija ako citolog zna je li i kada je bolesnica bila zračena.
- Promjene uzrokovane zračenjem mogu nestati bez terapije, ali i trajati (ne znamo točno koliko!), pa postoji opasnost od lažno pozitivne dijagnoze.
- Nalaz citomorfološki promijenjenih stanica nekoliko godina poslije zračenja, osobito nakon perioda kad tih promjena nije bilo, upućuje na ponovnu pojavu bolesti.

Biološko ponašanje ozračenog epitela vrlo je teško predvidjeti.[18,20] Ove promjene mogu trajati godinama i biti reverzibilne te se zbog svega navedenog u bolesnica s nalazom stanica promijenjenih zračenjem preporučuje najčešće konzervativni pristup.

Na temelju svojih rezultata djelomično se slažemo s ovim mišljenjem, jer u 3/10 (33,3%) naših bolesnica sa suspektnim promjenama patohistološki je dijagnosticiran karcinom.

Ostatak dojke nakon zračenja treba posebno pomno analizirati i u suspektnim promjenama koje perzistiraju ipak je potrebno sugerirati biopsiju. Mogle bi koristiti i neke nove metode (analiza DNA, onkogena i dr.) u boljoj procjeni zloćudnog potencijala analiziranih stanica, kao i pravodobnoj odluci o biopsiji i patohistološkoj analizi citološki suspektne promjene.

LITERATURA

1. *Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M et al.* Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. New Engl J Med 1981;305:6–11.
2. *Wachtel EG.* Exfoliative cytology in gynaecological practice. 2. izd. London: Butterworth; 1964;174–83.
3. *Filho AL, Maeda MYS, Oyafuso MS, Kanamura CT and Alves VAF.* Herpes simplex virus in postradiation cervical smears. A morphologic and immunocytochemical study. Acta Cytol 1989;34:652–6.

4. *Koss LG.* Diagnostic cytology. 2. izd. London: Pitman; 1968;277–328.
5. *Zajiček J.* Aspiration Biopsy Cytology. Part 1, 2. izd. Basel: S Karger, 1974.
6. *Loveless KS.* The effects of radiation upon the cytology of benign and malignant bladder epithelia. Acta Cytol 1973;17:355–60.
7. *Spieler P, Gloor F, Egle M and Bandhaver K.* Cytological findings in transrectal aspiration biopsy of hormone-and radioterapy treated carcinoma of the prostate. Virchows Archiv (Pathol Anat) 1976;372:149–59.
8. *Patten SF, Reagan JW, Obenauf M and Ballard LA.* Postirradiation dysplasia of uterine cervix and vagina: An analytical study of cells. Cancer 1963;16:173–82.
9. *Ciatto S.* Diagnostic techniques: FNAC and core biopsy of palpable lesions u: Dixon JM. Breast Cancer: Diagnosis and Management, Elsevier Science BV. Amsterdam, 2000:25–9.
10. *Zuher M Naib.* The Breast. U: Zuher M. Naib: Cytopathology, Little Brown and company, Boston, 4. izd. 1996:483–515.
11. *Bonderson L.* Aspiration cytology of radiation-induced changes of normal breast epithelium. Acta Cytol 1987;31:309–10.
12. *Peterse JL, Thunnissen FBJM and Van Heerde P.* Fine needle aspiration cytology of radiation-induced changes in nonneoplastic breast lesions. Possible pitfalls in cytodiagnosis. Acta Cytol 1989;33:176–80.
13. *Chaudary MM, Girling A, Girling S i sur.* New lumps in the breast following conservation treatment for early breast cancer. Breast Cancer Res and Treat 1988;11:51–8.
14. *Ducatman BS.* Fine needle aspiration of the breast in Atkinson's Atlas of diagnostic cytopathology. WB Saunders Company, Philadelphia, 1992; 436.
15. *Bibbo M.* Radiation-Induced Changes in Bibbo's Comprehensive Cytopathology. WB Saunders Company, Philadelphia, 1991;751.
16. *Marković-Glamočak M, Boban D, Sućić M et al.* Significance of proliferative epithelial changes in breast fine-needle aspiration. Cancer 1992;70: 781–3.
17. *Bibbo M and Abati A.* The uniform approach to breast fine needle aspiration biopsy. Acta Cytol 1986;40:1119–26.
18. *Pedio G, Landolt U and Lobeli L.* Irradiated benign cells of the breast: A potential diagnostic pitfall in fine needle aspiration cytology. Acta Cytol 1988;127–8.
19. *Novotny DB, Maygarden SJ, Shermer RW et al.* Fine needle aspiration of benign and malignant breast masses associated with pregnancy. Acta Cytol 1991;35:676.
20. *Davey DD, Zaleski S, Sattich M et al.* Prognostic significance of DNA cytometry of Postirradiation Cervicovaginal Smears. Cancer Cytopathol 1998;84:11–6.
21. *Mulford DK, Dawson AE.* Atypia in fine needle aspiration cytology of nonpalpable and palpable mammographically detected breast lesions. Acta Cytol 1994;38:9–17.
22. *Girling AC, Hanby AM, Millis RR.* Radiation and other pathological changes in breast tissue after conservation treatment for carcinoma. J Clin Pathol 1990;152–6.

Vijesti
News

Odbor zrakoplovne medicine Akademije medicinskih znanosti Hrvatske

organizira

Tematski simpozij:

PROGRAM ZAŠTITE ZRAKOPLOVNOG OSOBLJA I DRUGIH ZAPOSLENIKA OD SREDSTAVA OVISNOSTI

Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, Zagreb, 17. listopada 2003.

Kontakt osoba:
Prim dr. sc. Igor Jelčić, dr. med.;
telefon: 01/655 87 05 ili 01/655 87 03; faks: 01/655 87 04;
E-mail: hzmr@hzmr.hr.

Kotizacija: 100,00 kn.

Klinička zapažanja
Clinical observations

POJAVA B-KRONIČNE LIMFOCITNE LEUKEMIJE U HODGKINOVOJ BOLESTI: PRIKAZ BOLESNICE

THE ONSET OF B-CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA IN HODGKIN'S DISEASE: A CASE REPORT

NIKŠA TURK, RAJKO KUŠEC, MARIJA DOMINIS, MARUŠKA MARUŠIĆ-VRSALOVIĆ, BRANIMIR JAKŠIĆ*

Deskriptori: B-kronična limfocitna leukemija – patologija, genetika; Hodgkinova bolest – patologija, genetika; B limfociti – patologija; Preuredba gena za teški lanac B limfocita

Sažetak. Prikazujemo slučaj bolesnice (79 g.) s patohistološkom dijagnozom Hodgkinova limfoma (HL) (stadij IIIB, histološki tip MC) liječene kemoterapijom po protokolu LVPP (6 ciklusa) s dobrim terapijskim odgovorom. Neočekivano, 18 mjeseci nakon postavljanja dijagnoze HL-a javlja se leukocitoza ($19{,}4\times10^9$/L) sa 65% limfocita s limfoplazmocitnom diferencijacijom. Imunofenotip ovih stanica tipičan je za B-kroničnu limfocitnu leukemiju (B-KLL) (CD5/CD19+, CD23–, CD38±; uz slabi izražaj monoklonskih lakih lanaca λ). Molekularnom analizom preuredbe gena za teški lanac imunoglobulina (IgH) potvrđena je klonalnost limfocita periferne krvi. Postavljanjem dijagnoze B-KLL nametnulo se pitanje povezanosti dviju neoplazma limfocitnog podrijetla. Molekularnom analizom bioptata limfnog čvora iz vremena postavljanja dijagnoze limfoma nađena je klonska populacija B-limfocita. Time smo nedvojbeno dokazali koegzistenciju dviju bolesti uz klinički jasnu pojavu HL. Tek su naknadne molekularne analize arhivskih materijala, morfološki urednih razmaza periferne krvi potvrdile postojanje klonskih B-limfocita, bez dijagnostičkih kriterija limfoproliferativne bolesti tipa KLL. Ovakav nalaz etiološki isključuje sekundarnu leukemiju. Kao nepotvrđena hipoteza ostaje mogućnost netipičnog prezentiranja KLL-a u obliku Richterova sindroma s obilježjima HL-a bez limfocitoze od samog začetka. Ovom hipotezom ostavljamo neodgovoreno pitanje radi li se možda u ovom slučaju o različitim kliničkim oblicima iste bolesti.

Descriptors: Leukemia, B-cell, chronic – pathology, genetics; Hodgkin disease – pathology, genetics; B-lymphocytes – pathology; Gene rearrangement, B-lymphocyte, heavy chain

Summary. We present a case of a female patient (79 years) with pathohistologic diagnosis of Hodgkin's lymphoma (HL) (stage IIIB, histologic type MC) for which she was treated with chemotherapy according to LVPP protocol (6 cycles) with good therapeutic response. Unexpectedly, 18 months after HL diagnosis leukocytosis occurred (19.4×10^9/L) with 65% of lymphocytes with lymphoplasmocytic differentiation. Immunophenotype of these cells is typical for B-chronic lymphocytic leukemia (B-CLL) (CD5/CD19+, CD23–, CD38±; with weak expression of monoclonal light chains λ). Molecular analysis confirmed clonal immunoglobulin heavy chain gene (IgH) rearrangement of peripheral blood lymphocytes. The diagnosis of B-CLL imposed the question of the connection between two neoplasms of lymphocytic origin. Molecular analysis of lymph node biopsy taken at the time of lymphoma diagnosis revealed clonal population of B lymphocytes. That test undeniably proved coexistence of both diseases from the beginning. The latest PCR analysis of archive peripheral blood smears confirmed B lymphocyte clonality without diagnostic criteria for lymphoproliferative disease of CLL type. This finding etiologically excludes secondary leukemia. The possibility of untypical presentation of CLL in transformation to Richter's syndrome with morphologic characteristics of HL from the beginning stays unconfirmed. The hypothetical question that remains unanswered is: »Was it one disease in different clinical forms?«

Liječ Vjesn 2003;125:184–187

Hodgkinova je bolest maligna proliferacija tumorskih stanica limfoidnog podrijetla koja primarno zahvaća limfne čvorove. Opažena je povećana učestalost pojave sekundarnih malignih bolesti kod Hodgkinova limfoma (HL). Uvriježeno je mišljenje da je uzrok tomu primijenjena kemoterapija i zračenje tijekom liječenja. Opisani su slučajevi Hodgkinova limfoma koji se javlja istodobno s kroničnom limfocitnom leukemijom – KLL[1–4] ili u fazi njezine transformacije kao Richterov sindrom s obilježjima Hodgkinove bolesti.[3,5–7] Obrnuti su slučajevi s prvopostavljenom dijagnozom Hodgkinove bolesti izuzetno rijetki. Nedavno smo imali priliku pratiti takav slučaj u bolesnice s Hodgkinovim limfomom u remisiji koji se kompliciran pojavom B-kronične limfocitne leukemije (B-KLL) s limfoplazmocitoidnom diferencijacijom.

Prikaz bolesnice

Prva hospitalizacija 79-godišnje bolesnice bila je u kolovozu 2000. godine zbog generalizirane limfadenopatije do 5 cm u promjeru te splenomegalije (7 cm ispod LRL). Citološka punkcija dvaju povećanih limfnih čvorova na vratu govorila je u prilog Hodgkinove bolesti. Učinjena je ekstirpacija aksi-

* **Klinika za unutarnje bolesti, KB »Merkur«** (Nikša Turk, dr. med.; dr. sc. Rajko Kušec, dr. med.; prof. dr. sc. Branimir Jakšić, dr. med.), **Klinika za patologiju, KB »Merkur«** (prof. dr. sc. Marija Dominis, dr. med.), **Laboratorij za molekularnu dijagnostiku, KB »Merkur«** (mr. sc. Maruška Marušić-Vrsalović, dr. med.)

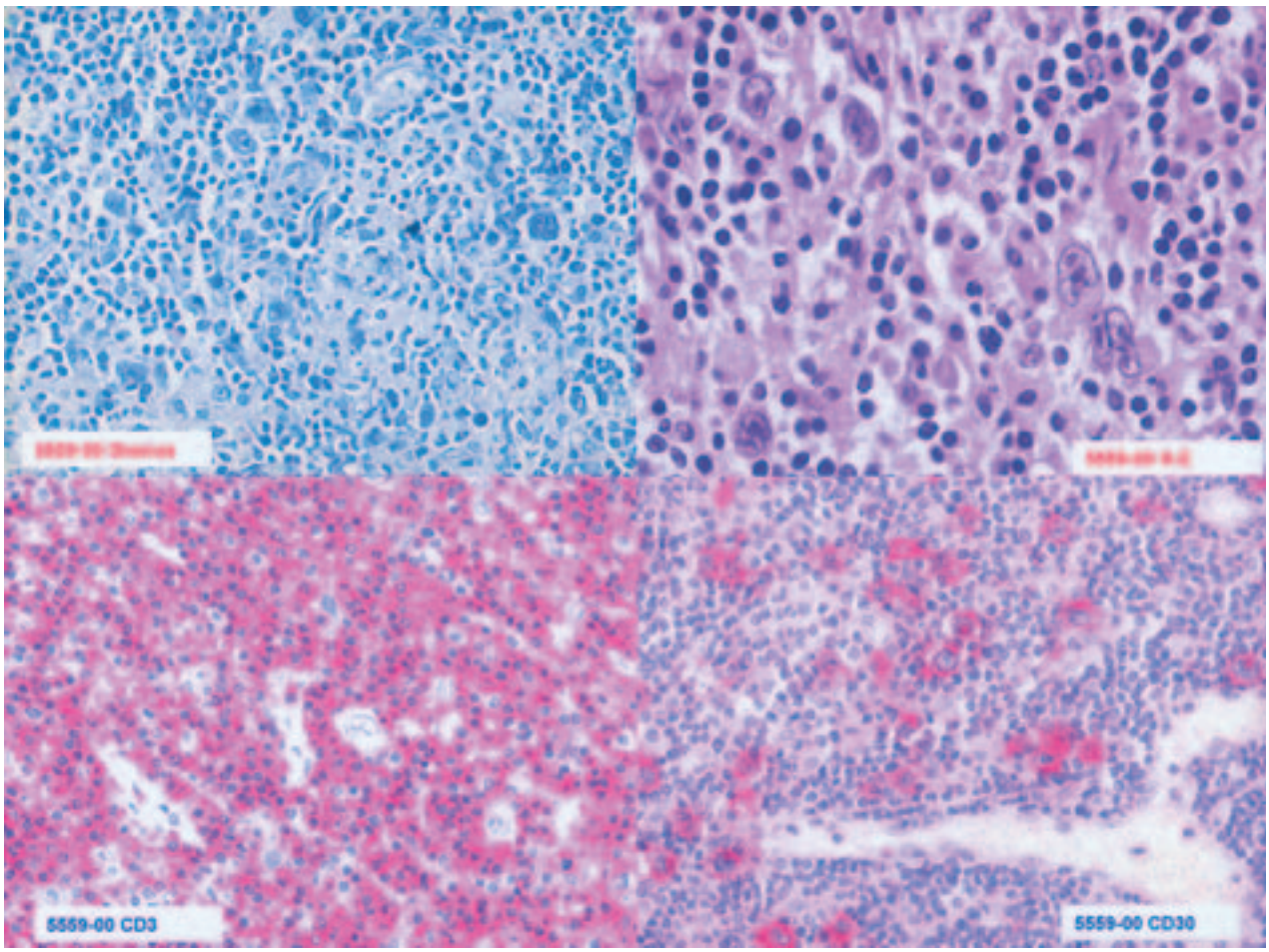
Adresa za dopisivanje: Dr. N. Turk, Klinika za unutarnje bolesti, Odjel hematologije KB »Merkur«, Zajčeva 19, 10000 Zagreb

Primljeno 4. listopada 2002., prihvaćeno 22. svibnja 2003.

larnih limfnih čvorova. Patohistološki nalaz pokazao je brojne Reed-Sternbergove stanice (RS) uklopljene u pozadinu karakteriziranu infiltratima limfocita, plazma-stanica, eozinofilnih granulocita i histiocita (slika 1). U navedenoj su histološkoj slici nađene i Hodgkinove stanice. Opisani je nalaz potvrdio Hodgkinov limfom miješane celularnosti s imunofenotipom stanica CD30+, CD15+, EMA–, EBV+ (Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasams – R.E.A.L.). Daljnja je dijagnostička obrada imala za cilj utvrđivanje stupnja proširenosti bolesti. Hematološki nalazi bili su ovi: L $4{,}3\times10^9$/L; Er $3{,}82\times10^{12}$/L; Hb 99 g/L; Tr 100×10^9/L. U elektroforezi serumskih bjelančevina našli smo snižene vrijednosti albumina (34 g/L) i porast γ-globulina (22,3 g/L) bez izražene M-komponente. Vrijednosti imunoglobulina klase IgG i IgM bili su na gornjoj granici, dok je IgA bio povišen za 50% od gornje granice normalnih vrijednosti. Ostali laboratorijski parametri uključujući vrijednosti bakra bili su unutar referentnog intervala za dob i spol. Rendgenska snimka pluća pokazala je proširenje sjene gornjeg medijastinuma, a UZ abdomena izrazito povećanu slezenu (240×90 mm) te povećane limfne čvorove paraaortalno. Nalaz punkcije i biopsije koštane srži bio je suspektan u smislu limfoproliferativne bolesti s nodularnim infiltratima malih limfocita uz normalno očuvanu hematopoezu. Hodgkinove i RS-stanice nisu nađene.

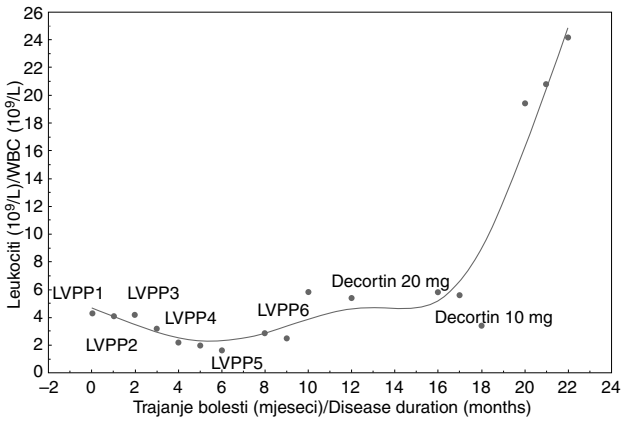
U rujnu 2000. godine započeta je kemoterapija po shemi LVPP (klorambucil 10 mg/dan, prokarbazin 150 mg/dan, prednison 60 mg/dan, svi tijekom 14 dana, te vinblastin 10 mg/dan 1. i 8. dana) koju je bolesnica primala do svibnja 2001. Ukupno je primila 6 ciklusa navedene terapije koja je rezultirala povlačenjem povećanih limfnih čvorova, ali ne i slezene.

U travnju 2002. godine, otprilike 18 mjeseci nakon početka kemoterapije, na kontrolnom je pregledu otkrivena leukocitoza (L $19{,}4\times10^9$/L) s 65% atipičnih limfocita u DKS-u, zbog čega je bolesnica hospitalizirana (slika 2). Klinički i UZ pretragom potvrđena je splenomegalija (4 cm ispod LRL-a), ali bez znakova povećanih limfnih čvorova. Punkcijom koštane srži nađeni su umnoženi limfociti uz limfoplazmocitoidne i atipične oblike (ukupno 63%), što govori u prilog KLL-u s limfoplazmocitoidnom diferencijacijom. Imunofenotipizacija periferne krvi i koštane srži pokazala je B-limfocite fenotipa: CD5+, CD19+, CD20+, CD79α+, FMC7+, HLA D/DR+, ali CD10–, CD38±, CD23– s monoklonskom ekspresijom lakih lanaca (lambda) srednjeg intenziteta. DNA PCR analizom mononuklearnih stanica periferne krvi utvrđena je klonska preuređenost gena za



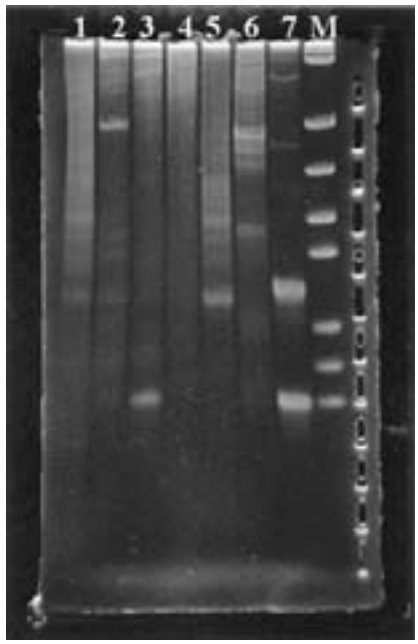
Slika 1. *Histološka slika aksilarnoga limfnog čvora. Limfni čvor pokazuje gubitak osnovne strukture te umjerenu fibrozu. Na histološkom preparatu uočavaju se Reed-Sternbergove stanice uklopljene u pozadinu karakteriziranu infiltratima limfocita, plazma-stanica, eozinofilnih i neutrofilnih granulocita te histiocita. U šarolikoj histološkoj slici prisutne su i mononuklearne Hodgkinove stanice. Navedeni nalaz govori u prilog Hodgkinova limfoma miješane celularnosti*

Figure 1. *Histologic presentation of axillary lymph node. The lymph node shows the loss of basic structure and moderate fibrosis. Reed-Sternberg cells integrated into the background characterized by lymphocyte infiltrates, plasma cells, eosinophilic and neutrophilic granulocytes and histiocytes are observed in histologic preparation. The uneven histologic picture also reveals the presence of mononuclear Hodgkin's cells. This finding points to Hodgkin's lymphoma of mixed cellularity*



Slika 2. *Razina leukocita uz primijenjenu terapiju. Nepunih 12 mjeseci od posljednjeg, 6. ciklusa kemoterapije po protokolu LVPP, na kontrolnom pregledu bolesnice otkrivena je leukocitoza (L=19,4×10^9/L) sa 65% atipičnih limfocita u DKS-u*

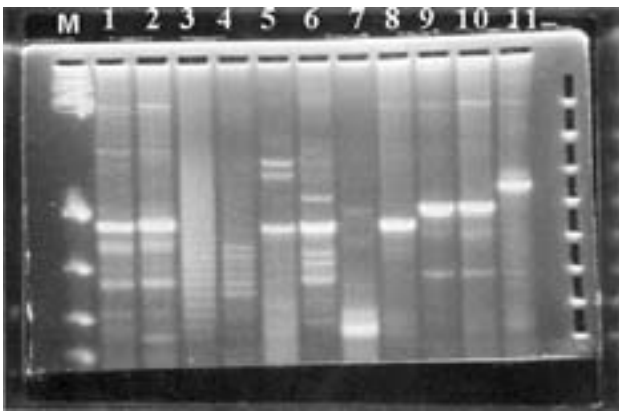
Figure 2. *The level of leukocytes with applied therapy. Less than 12 months since the last, 6th cycle of chemotherapy according to LVPP protocol, leukocytosis (L=19.4×10^9/L) with 65% of atypic lymphocytes in differential blood count was found in the patient at a control visit*



Slika 4. *Molekularnom analizom (DNA PCR) periferne krvi iz vremena leukocitoze (linija 2) te razmaza periferne krvi iz vremena postavljanja dijagnoze (linija 6) ustanovljeno je postojanje klonalne populacije B-limfocita, prisutne štoviše i u morfološki urednom razmazu periferne krvi bez limfocitoze iz 2000. g.*

Figure 4. *Molecular analysis (DNA PCR) showed clonal B-lymphocyte population both, in yr. 2000 in normal peripheral blood smear without lymphocytosis (line 6) and in yr. 2002 when leukocytosis occurred (line 2)*

teški lanac imunoglobulina (IgH).[14,16] Gore navedeni nalazi potvrđuju dijagnozu B-KLL-a (R.E.A.L.). U laboratorijskim nalazima nađen je porast LDH (520 U/L) i serumskog bakra (31,8 μmol/L), dok je nalaz elektroforeze serumskih bjelančevina bio u granicama normalnih vrijednosti. Provedena je retrospektivna molekularna analiza klonalnosti B-limfocita iz uzoraka citoloških razmaza periferne krvi, bioptata kosti te limfnog čvora iz vremena postavljanja dijagnoze HL-a, kao i periferne krvi iz vremena leukocitoze. Prema veličini umnoženog odsječka gena IgH koji je jednak za sva četiri uzorka može se pretpostaviti da se radi o klonu B-stanica istovjetnog genotipa (slika 3, 4). U istoj je hospitalizaciji bolesnica primila 1. ciklus trodnevne terapije (klorambucil 20 mg/dan+



Slika 3. *Retrospektivna molekularna analiza klonalnosti B-limfocita iz uzoraka bioptata kosti (linija 5) te limfnog čvora (linija 6) iz vremena postavljanja dijagnoze HL-a (2000. g.) i periferne krvi (linija 8) iz vremena leukocitoze (2002. g.). Prema veličini umnoženog odsječka gena za teški lanac imunoglobulina (IgH) koji je jednak za sva tri uzorka može se pretpostaviti da se radi o klonu B-stanica istovjetnoga genotipa*

Figure 3. *Retrospective molecular analysis of B lymphocyte clonality from bone (line 5) and lymph node (line 6) biopsy material taken at the time of HL diagnosis (yr. 2000) and peripheral blood (line 8) from the time of leukocytosis (yr. 2002). According to the size of duplicated gene segment for heavy immunoglobulin chain (IgH) which is equal for all three samples it may be presumed that this is a clone of B cells of the same genotype*

prednison 50 mg/dan) kojom je reduciran ukupan broj leukocita.

U četvrtoj hospitalizaciji, krajem travnja i početkom svibnja ove godine, radi nastavka terapije (2. ciklus) perzistira splenomegalija (3 cm ispod LRL-a), ali bez povećanja limfnih čvorova. U laboratorijskim je nalazima i dalje bila prisutna leukocitoza s više od 60% atipičnih limfocita. Također je uočena albuminsko-globulinska disocijacija s porastom γ-globulina i malom M-komponentom široke osnovice koji zajedno iznose 25,1 g/L. Imunoelektroforeza serumskih i mokraćnih bjelančevina pokazala je monoklonske globuline klase IgG tipa lakog lanca kappa i Bence-Jonesove proteine tipa kappa. Serumski je bakar još porastao i iznosio je 37,2 μmol/L, a zabilježen je i porast LDH vrijednosti na 1020 U/L.

Bolesnica je ponovno hospitalizirana u lipnju ove godine zbog progresije bolesti i povećanja totalne tumorske mase (TTM). Leukociti su iznosili više od 55×10^9/L uz povećanu slezenu do ispod umbilikusa te izraženu anemiju i trombocitopeniju. Tjedan dana nakon primljene terapije CNOP (ciklofosfamid, mitoksantron, vinkristin, prednison) praćene pogoršanjem kliničke slike bolesnica je umrla.

Rasprava i zaključci

Prikazali smo pojavu dviju neoplastičkih bolesti za koje je uvriježeno mišljenje da nisu histogenetski srodne. Klinički tijek govorio je u prilog prvo pojavi HL-a s dobrim odgovorom na kemoterapiju, a tek kasnije i pojavi KLL-a. Time je otvorena mogućnost etiološkoj ulozi provedene kemoterapije i posljedičnoj, sekundarnoj pojavi druge neoplazme.

Ako pretpostavimo da se u remisiji nakon primijenjene terapije za HL pojavila druga zloćudna bolest koja se prezentirala kao KLL, nameće se pitanje kemoterapije kao mogućeg uzroč-

nog čimbenika njezine pojave. Učestalost pojave sekundarnih malignih bolesti kod Hodgkinova limfoma povećana je u odnosu na očekivanu incidenciju.[8] Kemoterapija je poznati čimbenik rizika za razvoj sekundarnih malignosti, a potencirajući učinak ima kombinirana terapija zračenjem i citostaticima, od kojih su alkilirajući agensi posebice visokog rizika za razvoj sekundarnih leukemija.[9–12] Urba i sur.[9] navode nizak rizik (manje od 2% nakon 10 godina) pojave sekundarnih leukemija nakon 6 provedenih ciklusa kemoterapije koji se tijekom vremena ne povećava. U opisanim studijama zabilježen je relativno dulji period do pojave maligne bolesti uzrokovane terapijom u bolesnika s Hodgkinovim limfomom, što nije bio slučaj u naše bolesnice.

U našem se slučaju na molekularnoj razini od samog začetka prati istovjetni klon B-limfocita i u koštanoj srži, i u limfnom čvoru i perifernoj krvi (slika 3, 4). PCR nalaz govori u prilog koegzistencije obiju bolesti već od samog početka, ali s nemogućnošću dokazivanja KLL-a klinički ili hematološki. Navedeni nalaz na molekularnoj razini isključuje etiološki sekundarnu leukemiju i ostavlja otvorenim zanimljivu mogućnost histogenetske povezanosti obaju entiteta.

Posljednjih se godina učestalo raspravlja o zagonetnom podrijetlu Reed-Sternbergovih stanica, posebice u slučajevima KLL-a koji se komplicira pojavom Hodgkinova limfoma. Imunohistokemijske i molekularne analize upozorile su na mogućnost različitog podrijetla RS-stanica.[3,5,14–16] U nekih bolesnika RS-stanice pokazuju B-stanične, a u drugih T-stanične biljege. Među najinteresantnijim radovima o ovoj temi su radovi Kuppersa i suradnika.[14–16] Molekularnom »single-cell« analizom mutiranih imunoglobulinskih (Ig) *V* gena potvrđeno je da su Hodgkinove i RS-stanice klon tumorskih stanica koje potječu iz promijenjenog germinalnog centra B-stanica koji je izgubio sposobnost ekspresije antigenskih receptora. Iz opisanog proizlazi naša sljedeća hipoteza. Kako se od same pojave bolesti molekularno pratio istovjetni klon B-limfocita, postoji mogućnost da se KLL u začetku prezentirala kao Richterov sindrom s obilježjima Hodgkinova limfoma, odnosno perifernom limfadenopatijom bez limfocitoze. Ova je hipoteza zanimljiva i s obzirom na nedovoljno razjašnjen nalaz bioptata koštane srži iz vremena dijagnoze koji pokazuje nodularne infiltrate malih limfocita, ali bez nalaza Hodgkinovih ili RS-stanica. Nakon primijenjene kemoterapije došlo je do remisije. Nakon više od godinu dana isti se klon B-limfocita javlja u perifernoj krvi (slika 3, 4) s progresijom limfocitoze, sada u tipičnom obliku za KLL. Za potvrdu navedene hipoteze potrebno bi bilo odrediti genotip RS i Hodgkinovih stanica. Istovjetna genska struktura navedenih stanica i B-limfocita potvrdila bi teoriju o različitim kliničkim oblicima jedne te iste bolesti.

LITERATURA

1. *Reinares GA, Morera JMD, Baraibar PR, Bernal LP.* Discordant lymphoma: report of two cases and review of the literature. Revista Clin Espanola 1998;198;749–751.
2. *Acaba L, Hallman D, Rodriguez-Morales E, Velez R, Velez-Garcia E.* Simultaneous occurrence of Hodgkin's disease and chronic lymphocytic leukemia: a unique presentation. Boletin-Asociacion Medica de Puerto Rico 2000;92:12–24.
3. *Williams J, Schned A, Cotelingam JD, Jaffe ES.* Chronic lymphocytic leukemia with coexistent Hodgkin's disease. Implications for the origin of the Reed-Sternberg cells. Am J Surg Pathol 1991;15:33–42.
4. *Ojeda E, Gonzalez M, SanMiguel JF, Ramos F, Flores T, Borrasca AL.* Immunological markers in a coexisting chronic lymphocytic leukemia and Hodgkin's disease. Haematologia 1988;21:163–167.
5. *Ohno T, Smir BN, Weisenburger DD, Gascoyne RD, Hinrichs SD, Chan WC.* Origin of the Hodgkin/Reed-Sternberg cells in chronic lymphocytic leukemia with Hodgkins transformation. Blood 1998;91:1757–1761.
6. *O'Sullivan MJ, Kaleem Z, Bolger MJ, Swanson PE, Zutter MM.* Composite prolymphocytoid and Hodgkin transformation of chronic lymphocytic leukemia. Arch Pathol Lab Med 2000;124:907–9.
7. *Pescarmona E, Pignoloni P, Mauro FR, Cerretti R, Anselmo AP, Mandelli F, Baroni CD.* Hodgkin/Reed-Sternberg cells and Hodgkin's disease in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: an immunohistological, molecular and clinical study of four cases suggesting a heterogeneous pathogenetic background. Virchows Arch-Inter J Pathol 2000; 437:129–132.
8. *Kaldor JM, Day WE, Clarke EA et al.* Leukemia following Hodgkin's disease. N Engl J Med 1990;322:7–13.
9. *Urba WJ, Longo DL.* Hodgkin's disease. N Engl J Med 1992;326:678–87.
10. *Mauch PM, Canellos GP, Rosenthal DS, Hellman S.* Reduction of fatal complications from combined modality therapy in Hodgkin's disease. J Clin Oncol 1985;3:501–505.
11. *Andrieu JM, Ifrah N, Payen C, Fermanian J, Coscas Y, Flandrin G.* Increased risk of secondary acute nonlymphocytic leukemia after extended-field radiation therapy combined with MOPP chemotherapy for Hodgkin's disease. J Clin Oncol 1990;8:1148–1154.
12. *Devereaux S, Selassie TG, Vaughan-Hudson G, Vaughan-Hudson B, Linch DC.* Leukaemia complicating treatment for Hodgkin's disease: the experience of the British National Lymphoma Investigation BMJ 1990;301: 1077–1080.
13. *Gallo JH, Phadke KP.* Chronic lymphocytic leukemia and Hodgkin's disease in the same patient: case report and review of the literature. Pathology 1981;13:365–370.
14. *Kuppers R, Sousa AB, Baur AS, Strickler JG, Rajewsky K, Hansmann ML.* Common germinal-center B-cell origin of the malignant cells in two composite lymphomas, involving classical Hodgkin's disease and either follicular lymphoma or B-CLL. Mol Med 2001;7:285–292.
15. *Kuppers R.* Molecular biology of Hodgkin's lymphoma. Adv Cancer Res 2002;84:277–312.
16. *Kuppers R.* Identifying the precursors of Hodgkin and Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease:role of the germinal center in B-cell lymphomagenesis. J Acquir Immune Defic Syndr 1999;21(suppl 1):S74–79.

KT/V KAO MJERA KOLIČINE HEMODIJALIZE

KT/V AS A MEASURE OF DIALYSIS QUANTITY

VEDRAN KOVAČIĆ*

Deskriptori: Urea – analiza; Hemodijaliza – standardi; Bubrežno zatajenje, kronično – liječenje

Sažetak. Učinkovitost dijalize izražava se vrijednošću Kt/V (normalizirani terapijski omjer) koja pokazuje odstranjenje ureje pojedinom dijalizom. Kt/V ostvaren hemodijalizom izračunava se iz prijedijalizne i poslijedijalizne koncentracije ureje u krvi s pomoću formula koje se zasnivaju na rješenju Gotch-Sargentova urejnoga kinetičkog modela za pojedinu dijalizu. Grješka pri računanju Kt/V nastaje kad je izmjerena poslijedijalizna koncentracija ureje manja od stvarne koncentracije ureje u tijelu bolesnika. Razlozi za to su recirkulacija (unutar krvožilnog pristupa i srčanoplućna) te zakasnjelo izjednačavanje koncentracije ureje između tjelesnih odjeljaka. Količinu dijalize važno je točno mjeriti jer o njoj izravno ovisi dugoročni ishod bolesnika na hemodijalizi. Postoji značajna povezanost između pada smrtnosti i porasta Kt/V. Pomoć u izračunavanju vrijednosti Kt/V su metode određivanja Kt/V iz odlazećeg dijalizata s pomoću naprava koje u odlazećem dijalizatu mjere koncentraciju ureje. Time se zaobilaze grješke u procjeni poslijedijalizne koncentracije ureje iz krvi.

Descriptors: Urea – analysis; Renal dialysis – standards; Kidney failure, chronic – therapy

Summary. Dialysis efficacy and single hemodialysis urea removal is expressed as Kt/V value (normalized treatment ratio). All formulae for delivered Kt/V calculation are based on Gotch-Sargent's urea kinetic model solution for single dialysis. Error in calculation Kt/V results from falsely low postdialysis blood urea concentration in respect to real body urea concentration. Reasons for the low blood urea postdialysis value are recirculation (in blood access and cardiopulmonary) and postdialysis urea rebound. The Kt/V value is important for the outcome of the patients undergoing chronic hemodialysis therapy. There is a strong correlation between higher Kt/V value and lower mortality. This value must be precisely estimated. Novel methods for urea concentration measurement from spent dialysate with on-line monitors provide precise Kt/V calculation. These methods circumvent mistakes of postdialysis blood urea concentration estimation.

Liječ Vjesn 2003;125:188–191

Kronično krajnje bubrežno zatajenje složen je sindrom u čijoj je patogenezi podloga nagomilavanje molekula koje se fiziološki izlučuju bubrezima, a nazivaju se uremičkim toksinima.[1,2]

Takav poremećaj aktivno se liječi (osim transplantacijom) nekim od postupaka dijalize, uglavnom hemodijalizom. Tijekom hemodijalize (grč. *haima:* krv; *dialysis:* rastavljanje) protustrujno dolaze u doticaj krv bolesnika i dijalizna tekućina na polupropusnoj opni dijalizatora te se iz krvi uklanjaju manje molekule, dok krvne stanice i velike molekule ostaju u krvi.[3] Liječenje hemodijalizom uspješno uklanja male uremičke toksine (Mr<200) kamo pripada i ureja (Mr=60), molekula otrovna samo u visokim koncentracijama.[4]

Već od prvih primjena hemodijalize javila se potreba za određivanjem količine dijalize koja se u početku određivala iskustveno, na temelju kliničke slike. Babb i sur.[5] razvili su 1975. godine *Seattle dialysis index,* vrijednost temeljenu na nekoliko čimbenika hemodijalize. Američka nacionalna studija NCDS *(National Cooperative Dialysis Study)* koja je trajala od 1976. do 1981. godine, uzela je ureju kao molekulu prema kojoj se određuje učinkovitost dijalize.[6] Ureja je glavni proizvod razgradnje bjelančevina (90%) te je pokazatelj kataboličkog stanja bolesnika, ali i njegove prehrane. Razvoj uremičkog sindroma najvećim dijelom ovisi o nakupljanju metabolita proteinske razgradnje (uremičkih toksina), a ureja je stehiometrijski pokazatelj tog metabolizma.[7]

Suvremeno načelo određivanja učinkovitosti hemodijalize počiva na mjerenju koncentracije ureje u krvi na početku i na kraju postupka dijalize. Postoji više načina za mjerenje odstranjenja ureje dijalizom. Najjednostavniji je omjer poslijedijalizne i prijedijalizne koncentracije ureje (R). On se može izraziti i kao omjer odstranjenja ureje (engl. *urea reduction ratio,* URR) koji se računa kao 1-R.[8] Učinkovitost dijalize može se izraziti i kao indeks odstranjenja ureje (engl. *urea or solute removal index,* SRI) koji predstavlja ukupan postotak odstranjenja ureje dijalizom u odnosu na ukupnu tjelesnu ureju.[9]

Odstranjenje ureje dijalizom, odnosno učinkovitost dijalize, danas se najčešće izražava izrazom *Kt/V* (normalizirani terapijski omjer) u kojem je *K* klirens pune krvi za ureju, *t* vrijeme trajanja pojedine dijalize, a *V* volumen raspodjele ureje (volumen vode u tijelu bolesnika).[8] Gotch i Sargent temeljem analize podataka iz NCDS-a zaključuju da je izraz Kt/V za ureju odlična mjera količine dijalize.[10] Oni su razvili kinetički model za ureju (UKM) koji opisuje ponašanje ureje u uremičnog bolesnika.[11–13] Prema jednoodjelnom kinetičkom modelu za ureju (engl. *single pool UKM*), pojedini postupak hemodijalize za bolesnika može se propisati iz poznatih čimbenika dijalize, zapravo se propisuje vrijeme dijalize pod određenim uvjetima kako bi se postigla željena vrijednost *propisanog Kt/V.*[14]

Ostvareni Kt/V je onaj koji je bolesnik stvarno dobio pojedinim postupkom dijalize i računa se iz prijedijalizne i poslijedijalizne koncentracije ureje u krvi. Sve formule za računanje ostvarenog Kt/V zasnivaju se na rješenju Gotch-Sargentova urejnoga kinetičkog modela za pojedinu dijalizu:[3]

$$Kt/V = ln(\text{prijedijalizna konc. ureje} / \text{poslijedijalizna konc. ureje}),$$

pri čemu je *ln* prirodni logaritam.

* **Centar za domicilnu i turističku hemodijalizu, Dom zdravlja Trogir** (mr. sc. Vedran Kovačić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. V. Kovačić, Centar za domicilnu i turističku hemodijalizu, DZ Trogir, A. Stepinca 17, 21220 Trogir

Primljeno 8. ožujka 2002., prihvaćeno 22. svibnja 2003.

Taj je izraz zapravo izmijenjena farmakokinetička formula za uklanjanje lijekova injiciranih u tijelo, pa Kt/V možemo shvatiti kao bezdimenzionalan oblik izražavanja klirensa uree.[15]

Izrazi koji se rabe za izračun ostvarenog Kt/V mogu biti logaritamski ili linearni. Linearne formule su jednostavnije za kliničku praksu, dok logaritamski izrazi, iako složeniji, daju točniju procjenu Kt/V. Najčešće logaritamske formule za izračunavanje ostvarenog Kt/V su Lowriejeva, Keshaviahova i Daugirdasova (1. i 2. generacije) formula, a od linearnih najčešće se rabe Barthova, Jindalova i Kerrova formula.[8,16–21]

Inicijativa za poboljšanje ishoda bubrežnog bolesnika (*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* – K/DOQI) američke Nacionalne bubrežne zaklade (*National Kidney Foundation* – NKF) preporučuje Daugirdasovu formulu 2. generacije kao najbolju za izračun ostvarene doze hemodijalize:[14]

$$Kt/V = -\ln(c2/c1 - 0{,}008 \times T) + (4 - 3{,}5 \times c2/c1) \times UF/W$$

U izrazu c1 predstavlja prijedijaliznu, a c2 poslijedijaliznu koncentraciju uree u krvi, T je duljina dijalize u satima, UF je volumen ultrafiltracije po dijalizi izražen u litrama, a W je tjelesna masa bolesnika u kilogramima.

Ova formula počiva na kinetičkom modelu promjenjivog volumena pa uzima u obzir promjenu volumena raspodjele zbog ultrafiltracije.

U praksi je ostvareni Kt/V najčešće manji od propisanoga (zbog smanjenja propisanog vremena dijalize, smanjenja protoka krvi ili dijalizata, zgrušavanja krvi u kapilarama dijalizatora itd.).

Smrtnost i Kt/V

Učinkovitost dijalize ima velik utjecaj na dugoročan ishod bolesnika. Postoji jaka negativna sprega između smrtnosti i Kt/V.[22,23] Held i sur.[24] dokazali su smanjenje rizika smrtnosti od 7% za svako povišenje Kt/V od 0,1. Iznad vrijednosti Kt/V od 1,3 nije opaženo smanjenje smrtnosti. Shinzato i sur.[25] pokazali su smanjenje smrtnosti do vrijednosti Kt/V od 1,8. Učinkovita dijaliza osim što smanjuje smrtnost, poboljšava i kvalitetu života. Uz višu dozu dijalize (Kt/V) manje je neuroloških promjena i slabosti mišića u uremičnih bolesnika,[26] a skraćeno je i bolničko liječenje.[22] Postoji pozitivna sprega između razine albumina (odnosno stanja uhranjenosti) i Kt/V.[27] Iako se kod djece savjetuje jednaka doza dijalize kao u odraslih, viša doza dijalize u djece (koju je kod njih lako postići zbog malog volumena raspodjele) poboljšava rast u visinu.[28]

Inicijativa za poboljšanje ishoda bubrežnog bolesnika (K/DOQI) preporučuje za pojedinu hemodijalizu kod bolesnika dijaliziranog tri puta na tjedan minimalni jednovolumni ostvareni Kt/V (Kt/V_{sp}) mjeren Daugirdasovom formulom 2. generacije od 1,2, odnosno propisani Kt/V od 1,3.[14] Iako je prijespomenuti omjer odstranjenja uree (URR) jednostavna metoda za računanje količine dijalize, osobito u epidemiološkim studijama, nije točna jer ne uzima u obzir ultrafiltraciju koja može utjecati na odstranjenje uree dijalizom. Zato K/DOQI ne preporučuje rutinsku uporabu URR-a.[29] Za bolesnike na kroničnoj hemodijalizi koji boluju od šećerne bolesti, minimalni ostvareni Kt/V morao bi biti oko 1,6.[30]

Za usporedbu, fiziološki Kt/V za ureju prosječnoga čovjeka teškog 70 kg iznosi 1,9 na dan (ili 13 na tjedan).[31]

Grješke u procjeni ostvarenog Kt/V

Zbog izmjerene poslijedijalizne koncentracije uree u krvi manjom nego što doista jest, možemo dobiti Kt/V veći od doista ostvarenoga. Dva su razloga za tu grješku:

1. *Recirkulacija* (dijaliziranje već dijalizirane krvi). *Recirkulacija unutar krvožilnog pristupa* nastaje zbog miješanja dijalizirane i nedijalizirane krvi u samome krvožilnom pristupu.[32] Drugi oblik recirkulacije je *srčanoplućna recirkulacija* koja nastaje zbog ulaska netom dijalizirane krvi preko pulmonalnog krvotoka u arterijsku krv koja se opet podvrgava dijalizi bez prolaska kroz tjelesnu kapilarnu mrežu.[33] Kako bi se izbjegao utjecaj recirkulacije na izračun doze dijalize (Kt/V), potrebno je posebnu pažnju obratiti uzorkovanju poslijedijaliznog uzorka krvi. Učestalost grješke pri uzimanju prijedijaliznog uzorka je samo 5% (zbog razrjeđenja heparinom ili fiziološkom otopinom), a pri uzimanju poslijedijaliznog uzorka od 8 do čak 42%.[34] Postoji više načina uzimanja poslijedijaliznog uzorka krvi.[35–38] K/DOQI kao metodu uzimanja poslijedijaliznog uzorka krvi preporučuje tehniku usporenja ili zaustavljanja protoka krvi (engl. *slow flow/stop pump sampling technique*) koja se provodi tako da se isključi protok dijalizata, smanji ultrafiltracija i smanji ili zaustavi protok krvi. Tom metodom izbjegavaju se obje vrste recirkulacije. Metoda je složena i nije osobito praktična, a usporenje ili zaustavljanje protoka krvi može dovesti do zgrušavanja krvi u sustavu za dijalizu.[14] Jednostavnija inačica je metoda zaobilaženja dijalizata (engl. *bypassing dialysate technique*).[39]

2. *Urejni-rebound fenomen (engl. postdialysis urea rebound – PDUR)* nastaje zbog izjednačenja koncentracija uree između svih tjelesnih odjeljaka nakon isključenja bolesnika sa stroja za hemodijalizu. Time se koncentracija uree u krvi povisi za 9–22% iznad one određene neposredno nakon završetaka dijalize,[40] a Kt/V se precijeni od 15% do 40%.[41] U uobičajene 3–5-satne hemodijalize izjednačenje koncentracija uree između tjelesnih odjeljaka dogodi se između 30 i 90 minuta nakon isključenja.[42]

Difuzijski model nastanka PDUR-a ima dva odjeljka: unutarstanični i izvanstanični. Kada klirens uree premaši transportni kapacitet uree iz stanica (koji je procijenjen na 800 ml/min), dolazi do PDUR.[43] Drugi model nastanka PDUR-a je *protočni model* prema kojem PDUR nastaje zbog manjeg protoka krvi u koži, kostima i mišićima, pa ta tkiva postaju spremnici uree.[36] Koncentracija uree u intersticiju mišića 90 minuta nakon završetka dijalize 16% je veća od koncentracije uree u krvi.[44]

Sveukupni poslijedijalizni porast koncentracije uree u krvi nastaje zbog recirkulacije (unutar krvožilnog pristupa i srčanoplućne), PDUR-a (difuzijskog i protočnog) te zbog stvaranja nove uree.[45]

Za točan izračun izjednačenog ili ekvilibriranog Kt/V (Kt/V_{eq}), poslijedijalizni uzorak krvi trebalo bi uzeti 30 minuta nakon završetka dijalize. Budući da je to nepraktično za bolesnika i osoblje, razvijeno je više formula za procjenu ekvilibriranog Kt/V (Kt/V_{eq}) iz dobivenog jednovolumnog (engl. *single pool*) Kt/V (Kt/V_{sp}). Tri najčešće metode procjene su po Daugirdasu,[41] Maduellu[46] i Tattersallu.[47] Te se procjene ne razlikuju od vrijednosti Kt/V dobivenih iz poslijedijaliznog uzorka 30 minuta nakon hemodijalize.[48,49]

K/DOQI preporučuje Daugirdasovu metodu ispravka kao najbolju:[14,41]

$$Kt/V_{eq} = Kt/V_{sp} - (0{,}6Kt/V_{sp}/T) + 0{,}03$$

U izrazu T predstavlja vrijeme hemodijalize u satima. Ta se formula rabi ako se uzorak uzima iz arteriovenskoga krvožilnog pristupa. Ako uzorak krvi uzimamo iz venovenoznoga krvožilnog pristupa, onda se rabi formula:

$$Kt/V_{eq} = Kt/V_{sp} - (0{,}47Kt/V_{sp}/T) + 0{,}02$$

K/DOQI preporučuje minimalni ekvilibriani Kt/V od 1,05.[14]

Zaključak

U skladu s teorijom o uremičkim toksinima, cilj je dijalize održati određeni stupanj kemijske kontrole uremije. Osim uklanjanja uremičkih toksina, dijalizom se postiže ravnoteža volumena, elektrolita i acidobaznog stanja.

Kt/V je važna vrijednost o kojoj izravno ovisi dugoročni ishod bolesnika na hemodijalizi.[50] Unatoč tomu što je Kt/V vezan samo uz kinetiku ureje, ipak daje uvid i u odstranjenje većih uremičkih toksina, kao što je β_2-mikroglobulin.[51]

Novije metode određivanja Kt/V iz dijalizata zaobilaze grješke koje se javljaju prilikom određivanja Kt/V iz uzoraka krvi. Takav način procjene Kt/V iz dijalizata (engl. *Direct Dialysis Quantification, DDQ*) pokazao se usporedivim s urejnim kinetičkim modelom, a zasniva se na određivanju ukupno odstranjene ureje iz dijalizata (engl. *Total Urea Remove,* TUR) iz čega se izračunom neizravno dobije Kt/V.[52–54] Još jednostavnije su *on-line* metode koje izravno iz dijalizata izračunavaju vrijednost TUR i Kt/V s pomoću naprava koje u dijalizatu mjere koncentraciju ureje. Takve naprave, koje znače budućnost određivanja količine dijalize, omogućuju da se u stvarnome vremenu odredi vrijednost Kt/V_{eq} pa se po potrebi može djelovati tijekom same dijalize.[55,56] Drukčiji (i jeftiniji) tipovi naprava mogu izračunati klirens ureje i Kt/V na temelju razlike u provodljivosti između dijalizne tekućine i dijalizata (efektivna ionska dijalizancija).[57,58]

LITERATURA

1. *Horl WH.* Genesis of the uraemic syndrome: Role of uraemic toxins. Wien Klin Wochenschr 1998;110:511–20.
2. *Ringoir S.* An update on uremic toxins. Kidney Int Suppl 1997;5:2–4.
3. *Sargent JA, Gotch FA.* Principles and biophysics of dialysis, u: Maher JF: Replacement of renal function by dialysis, Kluwer Academic Publishers 1989, 3. izdanje: 87–139.
4. *Sargent JA, Gotch FA.* The analysis of concentration dependence of uremic lesions in clinical studies. Kidney Int 1975;7:35–44.
5. *Babb Al, Strand MJ, Uvelli DA, Scribner BH.* The dialysis index: A practical guide to dialysis treatment. Dial Transplant 197;6:9–11.
6. *Lowrie EG, Laird NM, Henry RP.* Protocol for the National Cooperative Dialysis Study. Kidney Int 1983;23:11–5.
7. *Bergström J, Fürst P.* Uremic middle moleculs. Clin Nephrol 1976;5: 143–7.
8. *Daugirdas JT.* The post: pre-dialysis plasma urea nitrogen ratio to estimate Kt/V and NPCR: mathematical modeling. Int J Artif Organs 1989; 12:411–9.
9. *Cheng YL, Shek CC, Wong FKM, Choi KS, Chau KF, Ing T Li CS.* Determination of the solute removal index for urea by using a partial spent dialysate collection method. Am J Kidney Dis 1998;31:986–90.
10. *Gotch FA, Sargent JA.* A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). Kidney Int 1985;28:526–34.
11. *Sargent JA, Gotch FA.* Mathematical modelling of dialysis therapy. Kidney Int 1980;18:2–11.
12. *Sargent JA.* Kinetic modeling in the guidance of dialysis therapy. Dial Transplant 1979;8:1101–9.
13. *Sargent JA, Lowrie EG.* Which mathematical model to study uremic toxicity? Clin Nephrol 1982;17:303–9.
14. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. Clinical practice guidelines, Hemodialysis adequacy. Web dokument. Dostupno na URL: http://www.kidney.org/professionals/doqi/guidelines/doqi-uptoc.html#hd (zadnji pristup 5. 3. 2002.).
15. *De Palma JR, Pittard JD.* Dialysis Dose. Web dokument. Dostupno na URL: http://www.hemodialysis-inc.com/articles/dialysisdose.exe (zadnji pristup: 20. 1. 2002.).
16. *Lowrie EG, Teehan BP.* Principles of prescribing dialysis therapy: implementing recommendations from the National Cooperative Dialysis Study. Kidney Int Suppl 1983;13:113–22.
17. *Covic A, Goldsmith D, Hill K, Venning MC, Ackrill P.* Urea kinetic modeling – are any of the »bedside« Kt/V formula reliable enough? Nephrol Dial Transplant 1998;13:3138–46.
18. *Gotch FA.* The current place of urea kinetic modeling with respect to different dialysis modalities. Nephrol Dial Transplant 1998;13:10–4.
19. *Garred LJ, Barichello DL, DiGiuseppe B, McCready WG, Canaud BC.* Simple Kt/V formulas based on urea mass balance theory. ASAIO J 1994; 40:997–1004.
20. *Barth RH.* Direct calculation of Kt/V. A simplified approach to monitoring of hemodialysis. Nephron 1988;50:191–5.
21. *Daugirdas JT.* Linear estimares of variable-volume, single-pool Kt/V: an analysis of error. Am J Kidney Dis 1993;22:267–70.
22. *Hakim RM, Breyer J, Ismail N, Schulman G.* Effects of dose of dialysis on morbidity and mortality. Am J Kidney Dis 1994;23:661–9.
23. *Kes P, Pavlović D.* Does shorter hemodialysis increase the risk of death? Acta Clin Croat 2000;39:165–9.
24. *Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Stannard DC, Carol CE, Daugirdas JT i sur.* The dose of hemodialysis and patient mortality. Kidney Int 1996;50: 550–6.
25. *Shinzato T, Nakai S, Akiba T, Yamazaki C, Sasaki R, Kitaoka i sur.* Survival in longterm hemodyalisis patients: results from the annual survey of the Japanise Society for Dialysis Therapy. Nephrol Dial Transplant 1997;12:884–8.
26. *Sobh MA, Sheashaa H, Tantawy AEH, Ghoneim MA.* Study of effect of optimization of dialysis and protein intake on neuromuscular function in patients under maintance hemodialysis treatment. Am J Nephrol 1998; 18:399–403.
27. *Koulouridis E, Katsaraou A, Tzilianos M, Panagiotaki E, Kilonou H, Dalaportas N i sur.* A multifactorial approach to the relationship between the amount of dialysis and the protein catabiolic rate in end-stage renal failure patients. Dial Transplant 1999;12:716–45.
28. *Warady BA, Alexander SR, Watkins S, Kohaut E, Harmon WE.* Optimal care of the pediatric end stage renal disease patient on dialysis. Am J Kidney Dis 1999;33:567–83.
29. *Depner TA.* Estimation of Kt/V from the URR for varying levels of dialytic weight loss: A bedside graphic aid. Semin Dial 1993;6:242–8.
30. *Collins AJ, Ma JZ, Umen A, Keshaviah P.* Urea index and other predictors of hemodialysis patient survival. Am J Kidney Dis 1994;23:272–82.
31. *Gotch FA.* The current place of urea kinetic modeling with respect to different dialysis modalities. Nephrol Dial Transplant 1998;13:10–4.
32. *Depner T.* Assessing the adequacy of hemodialysis: Urea modeling. Kidney Int 1994;45:1522–35.
33. *Schneditz D, Polashegg HD, Levin NW Cu GA, Morris AT, Kramer M i sur.* Cardiopulmonary recirculation in dialysis. An unrecognized phenomenon. ASAIO J. 1992;38:194–6.
34. *Beto JA, Bansal VK, Ing TS, Daugirdas JT.* Variation in blood sample collection for determination of hemodialysis adequacy. Am J Kidney Dis 1998;31:135–41.
35. *Geddes CC, Traynor J, Walbaum D, Fox JG, Mactrier RA.* A new method of postdialysis blood urea sampling: the »stop dialysate flow« method. Nephrol Dial Transplant 2000;15:517–23.
36. *Gago C, Marco B, Fernandez J, Pina MD, Galvez C, Gonzales A i sur.* Influence of postdialysis sampling on Kt/V result. EDTNA ERCA J 2000; 26:15–8.
37. *Lai YH, Guh JY, Chen HC, Tsai Jh.* Effects of different sampling methods for measurement of post dialysis blood urea nitrogen on urea kinetic modeling derived parameters in patients undergoing long-term hemodialysis. ASIAO 1995;41:211–5.
38. *Jean G, Charra B, Chazot C, Laurent G.* Quest for postdialisis urea rebound-equilibrated Kt/V with only intradialytic urea samples. Kindney Int 1999;56:1149–53.
39. *Wu MJ, Feng YF, Shu KH, Cheng CH, Lian JD.* Another simpler bypassing dialysate technique for measuring post-haemodialysis BUN. Nephrol Dial Transplant 1997;12:2124–7.
40. *Maduell F, Garcia-Valdecasas J, Garcia H, Hdez-Jaras J, Sigurenza F, Del-Pozo C i sur.* Urea reduction ratio considering urea rebound. Nephron 1998;78:143–7.
41. *Daugirdas JT, Depner TA, Gotch FA, Ginseng T, Keshaviah P, Levin NW i sur.* Comparison of methods to predict equilibrated Kt/V in the HEMO pilot Study. Kidney Int 1997;52:1395–405.
42. *Jean G, Chazot C, Charra B, Terrat JC, Vanel T, Calemard E i sur.* Is postdialysis urea rebound significant with long slow hemodialysis? Blood Purif 1998;16:187–96.
43. *Metry GS, Attman PO, Lonnroth P, Beshara SN, Aurell M.* Urea kinetics during hemodialysis measured by microdialysis – A novel technique. Kidney Int 1993;44:622–9.
44. *Alquist M, Thysell H, Ungerstedt U, Hegbrandt J.* Development of urea concentration gradient between muscle interstitium and plasma during hemodialysis. Int J Artif Organs 1999;22:811–5.
45. *Alloatti S, Molino A, Manes M, Bosticardo GM.* Urea rebound and effectively delivered dialysis dose. Nephrol Dial Transplant 1998;13:25–30.
46. *Maduell F, Garcia-Valdecasas J, Garcia H, Hdez-Jaras J, Sigurenza F, del Pozo C i sur.* Validation of different methods to calculate Kt/V considering postdialysis rebound. Nephrol Dial Transplant 1997;12:1928–33.
47. *Tattersal JE, DeTakats D, Chamney P, Greenwood RN, Farrington K.* The posthemodialysis rebound: predicing and quantifyng its effect on Kt/V. Kidney Int 1996;50:2094–102.
48. *Smye SW, Tattersall JE, Will EJ.* Modeling the postdialysis rebound. The reconciliation of current formulas. ASAIO J 1999;45:562–7.
49. *Pflederer BR, Torrey C, Priester-Coary A, Lau AH, Daugirdas JT.* Estimating equilibrated Kt/V from an intradialytic sample: effects of access and cardiopulmonary recirculations. Kidney Int 1995;48:832–7.
50. *Kes P.* Adekvatnost hemodijalize na pragu trećeg tisućljeća. Liječ Vjesn 2001;123:336–8.

51. *Gotch FA, Sargent JA, Keen ML.* Whither goest Kt/V? Kidney Int Suppl 2000;76:3–18.
52. *Casino FG, Gaudiano V, Santarsia G, Ambrosecchia R, Mostacci SD, Bagnato C i sur.* Reconciliation between urea kinetics and direct dialysis quantification. Nephrol Dial Transplant 1992;7:1007–12.
53. *Flanigan MJ, Fangman J, Lim VS.* Quantitating hemodialysis: a comparison of three kinetic models. Am J Kidney Dis 1991;17:295–302.
54. *Ellis PW, Malchesky PS, Magnusson MO, Goormastic M, Nakamoto S.* Comparison of two methods of kinetic modeling. Trans Am Soc Artif Intern Organs 1984;30:60–4.
55. *Calzavara P, Calconi G, Da Rin G, Canini E, Paolini F.* A new biosensor for continuous monitoring of the spent dialysate urea level in standard hemodialysis. Int J Artif Organs 1998;21:147–50.
56. *Yanai M, Kihara K, Yamada A, Takahashi S, Sugino N.* A newly developed on-line monitoring system for the determination of serum electrolytes and urea during hemodialysis. Artif Organs 1998;22:1010–3.
57. *Lindsay RM, Sternby J.* Future directions in dialysis quantification. Semin Dial 2001;14:300–7.
58. *Di Filippo S, Andrulli S, Manzoni C, Corti M, Locatelli F.* On-line assessment of delivered dialysis dose. Kidney Int 1998;54:263–7.

Vijesti
News

HLZ – HD ZA HITNU MEDICINU I USTANOVA ZA HITNU MEDICINSKU POMOĆ ZAGREB

organizira

III. HRVATSKI KONGRES HITNE MEDICINE
S MEĐUNARODNIM SUDJELOVANJEM

u hotelu »Sheraton« u Zagrebu, 10.–11. studenoga 2003. godine

Teme: 1. Organizacijski modeli hitne medicinske pomoći
2. Trauma u izvanbolničkim uvjetima
3. Hitna stanja u pedijatriji u izvanbolničkim uvjetima
4. Slobodne teme

Sve teme Kongresa izlažu pozvani predavači.
Izlaganje radova: posteri.

Ostala zbivanja:
8. i 9. studenoga 2003. – *Pretkongresni tečaj »Oživljavanje«*
11. studenoga 2003. – *Okrugli stol za medicinske sestre/medicinske tehničare:* Medicinska dokumentacija medicinske sestre/medicinskog tehničara.

Kontakt osoba: Gđa Dubravka Nemet, Ustanova za hitnu medicinsku pomoć Zagreb, Đorđićeva 26, tel: +385 1 455 0125, e-mail: uhmp-zg@zg.htnet.hr.

Kotizacija: članovi HDHM 150 EUR, nečlanovi HDHM 175 EUR, medicinske sestre/tehničari, studenti, stažisti, umirovljenici 75 EUR.

Pregledi
Reviews

ENDOSKOPSKI ULTRAZVUK I DIJAGNOSTIČKI ALGORITAM U BOLESTIMA GASTROINTESTINALNOG SUSTAVA

ENDOSCOPIC ULTRASOUND AND GASTROINTESTINAL DISEASES DIAGNOSTIC ALGORITHM

MILORAD OPAČIĆ, NADAN RUSTEMOVIĆ*

Deskriptori: Endosonografija; Intervencijski ultrazvuk; Bolesti probavnog sustava – ultrasonografija, liječenje

Sažetak. U ovom se pregledom članku iznose najnoviji literaturni podaci o endoskopskom ultrazvuku (EUZ), za naše prilike novoj dijagnostičkoj metodi, njegovu mjestu u algoritmu dijagnostičkih pretraga i ulozi pri donošenju odluka o načinu liječenja mnogih od pregledanih bolesnika. EUZ se koristi tehnologijom endoskopije kojom se omogućuje uvođenje visokofrekventne ultrazvučne sonde u gornji ili donji dio probavnog sustava da bi se ultrazvučno prikazala stijenka probavne cijevi i okolne strukture. Ta je metoda postala vrlo važna u dijagnostici benignih i malignih tumora probavne cijevi i okolnih struktura u medijastinumu, trbušnoj šupljini i zdjelici te u procjeni tumorske uznapredovalosti *(staging)*. Vrijedna je i u evaluaciji submukoznih lezija gornjeg dijela probavnog sustava i područja rektosigmoidnog crijeva, u pronalaženju endokrinih tumora gušterače i u procjeni vaskularnih promjena. Intervencijski zahvati, kao što je tankoiglena aspiracijska punkcija (TAP) za dobivanje uzoraka tkiva ili tekućina, drenaža pseudocista i primjena lokalne terapije još više će povećati korisnost ove metode u kliničkoj primjeni, uz smanjenje troškova dijagnostike i liječenja. EUZ je ipak najšire primjenjivan u dijagnostici i procjeni uznapredovalosti karcinoma jednjaka, želuca, rektuma i pankreatikobilijarnog sustava. Njegovom se primjenom u značajnog broja bolesnika terapijski pristup promijenio u manje skup, manje rizičan i manje invazivan.

Descriptors: Endosonography; Ultrasonography, interventional; Digestive system diseases – ultrasonography, therapy

Summary. This article reviews the recent literature on the role of endoscopic ultrasonography (EUS) as diagnostic and therapeutic tool, defines its place in the algorithm of diagnostic procedures and informs how to treat some patients evaluated by EUS. Endoscopic ultrasonography utilizes the technology of endoscopy to introduce highfrequency ultrasound probes in the upper or lower part of gastrointestinal tract to visualize gastrointestinal wall and adjacent structures. This method has come out as an important modality for the diagnosis and staging of benign and malignant lesions of the gut wall and surrounding structures of the mediastinum, abdomen and pelvis. It is also used as a diagnostic tool for the evaluation of submucosal masses of the upper gastrointestinal tract and the rectosigmoid, for locating pancreatic endocrine tumors, and for the assessment of vascular disease. Interventional applications, such as EUS-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA) for obtaining tissue/fluid samples, for pseudocyst drainage, and also for delivery of local therapy will likely enhance the clinical utility and cost-effectiveness of this imaging modality. The widest application of EUS is, however, in the diagnosis and staging of esophageal, gastric, rectal, and pancreaticobiliary carcinoma. EUS has been shown to change the approach to clinical management in a significant proportion of patients to a less costly, risky, or invasive strategy.

Liječ Vjesn 2003;125:192–199

Endosonografija je metoda razvijena zahvaljujući izuzetnom tehnološkom napretku u endoskopiji i ultrasonografiji posljednjih dvadesetak godina, a klinička je primjena počela prije desetak godina. Ova tehnika omogućuje ultrazvučni pregled stijenke digestivne cijevi i okolnih organa, a aparati su kombinacija endoskopa i ultrazvučne radijalne ili konveksne sonde na vrhu. Radijalne sonde omogućuju lakšu orijentaciju i potpun prikaz struktura u opsegu od 360°, dok konveksna sonda ima opseg od 90 do120° i postavljena je usporedno s osi aparata, tako da je za prikaz cijelog lumena cjevastog organa nužno sondu okretati dok se ne učini puni krug. Konveksna sonda razvijena je primarno za izvođenje ciljanih biopsija jer je tako moguće lakše pratiti bioptičku iglu. Neki modeli s radnim kanalom od 3 mm dopuštaju i izvođenje terapijskih postupaka. Konveksne su sonde opremljene i doplerom koji olakšava orijentaciju tijekom izvođenja pretrage.

Minijaturne ultrazvučne sonde promjera oko 3 mm koje prolaze kroz radni kanal konvencionalnog endoskopa u određenim okolnostima mogu znatno koristiti: kod karcinoma jednjaka sa stenozom koja nije prohodna za standardni ehoendoskop te kod bilijarnih tumora smještenih u proksimalnom dijelu (lijevi i desni d. hepaticus, bifurkacija).[1–3] Intraduktalna pankreatična endosonografija omogućuje evaluaciju pankreatičnog voda. Metoda se pokazala korisnom u razlikovanju kroničnog pankreatitisa od karcinoma gušterače te u preciznoj evaluaciji promjena na pankreatičnom vodu nađenih na ERCP-u.[4]

Danas je određeni broj indikacija za endosonografski pregled općeprihvaćen: dijagnoza i procjena ekstenzije zloćudnih tumora gastrointestinalnog sustava, evaluacija submukoznih lezija, velikih žučnih nabora i intramuralnih žučnih varikoziteta.[5]

Metoda se još istražuje kod otkrivanja bilijarnih konkremenata,[6] u kroničnom pankreatitisu,[7] u praćenju bolesnika nakon kirurškog liječenja karcinoma želuca i jednjaka, nakon iradi-

* **Centar za intervencijsku gastroenterologiju, referalni centar Ministarstva zdravstva RH, Zavod za gastroenterologiju, Klinika za unutrašnje bolesti Rebro, Klinički bolnički centar Zagreb** (prim dr. sc. Milorad Opačić, dr. med.; prim. dr. sc. Nadan Rustemović, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prim. dr. sc. M. Opačić, Klinika za unutrašnje bolesti Rebro, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

Primljeno 16. siječnja 2003., prihvaćeno 22. svibnja 2003.

jacijske terapije i kemoterapije karcinoma jednjaka,[8–10] te se procjenjuje terapijski učinak kod obliteracije varikoziteta jednjaka.[11,12] U istraživačkoj je fazi vrijednost ove metode u dijagnostici plućnih neoplazma i uznapredovalosti malignih limfoma u medijastinumu,[13–15] tankoiglenoj aspiracijskoj punkciji (TAP) submukoznih lezija i drenaži pseudocista gušterače vođenoj EUZ-om.[5,16,17]

Važnost endoskopskog ultrazvuka u dijagnostici možda najbolje ilustrira rezultat multicentrične studije Američkoga kluba za endosonografiju: nalaz EUZ-a promijenio je planirano liječenje u 74% pregledanih bolesnika, a plan terapije je u njih 55% nakon EUZ-a bio manje invazivan, manje rizičan i jeftiniji.[18] Znatan broj bolesnika time je izbjegao kirurški zahvat od kojeg ne bi bilo veće koristi jer se pokazalo da su inoperabilni, a studija Jafija i suradnika imala je slične rezultate.[19]

Tankoiglena biopsija vođena s pomoću EUZ-a, prema reprezentativnim multicentričnim rezultatima, znatno je povećala pouzdanost N-tumorskog staginga. Specifičnost, senzitivnost i pouzdanost iznose 92, 93 i 92% za limfne čvorove, 88, 95 i 90% za ekstraluminalne mase i 61, 79 i 67% za tumore probavne cijevi.[20–25] Komplikacije pri zahvatu pojavile su se u 0,5% slučajeva i nisu životno ugrozile bolesnike.

Rezultati studije tumorskih lezija gušterače u kojoj je tankoiglena biopsija vođena uz pomoć EUZ-a pokazali su se vrlo korisnima: u 57% bolesnika izbjegnuta je daljnja skupa dijagnostika, a kirurški zahvati u 41% slučajeva.[26]

Edukacija za izvođenje EUZ-a

Dobra uvježbanost u izvođenju endoskopskih procedura, kao i poznavanje transabdominalne ultrasonografije preduvjeti su za edukaciju iz endoskopske ultrasonografije. EUZ je teži za izvođenje od konvencionalne endoskopije jer endosonografska sonda ima tzv. lateralnu optiku kao na duodenoskopu i veći rigidni odsječak na vrhu kojim se teže upravlja. Balon punjen vodom na sondi omogućuje lakši kontakt sa strukturama koje promatramo. Prema podacima Američkog udruženja za gastrointestinalnu endoskopiju prosječno je potrebno pola godine vježbe za endoluminalnu sonografiju te dodatnih pola godine za prikaz gušterače i izvođenje TAP.[27]

Ehoanatomija probavne cijevi

Endoskopskim se ultrazvukom mogu otkriti lezije promjera 5 mm te analizirati intestinalna stijenka koja se sastoji od pet slojeva različite ehogenosti: prvi hiperehogeni i drugi hipoehogeni sloj čine sluznica i muskularis mukoze. Treći hiperehogeni sloj čini submukoza, a četvrti muskularis proprija. Peti hiperehogeni sloj čine seroza i supserozno masno tkivo.[28]

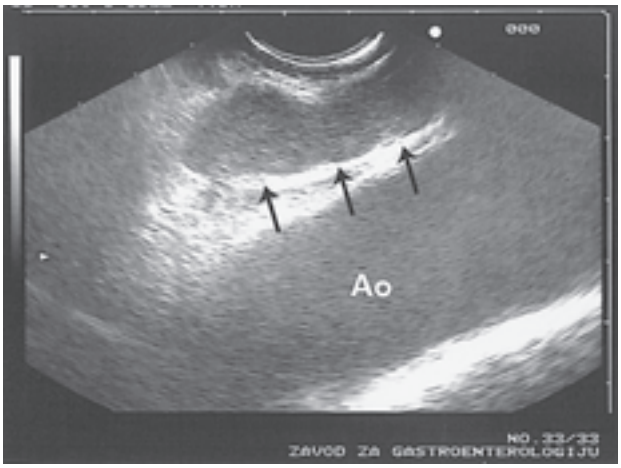
Primjena EUZ-a

Karcinom jednjaka

Endosonografija u bolesnika s karcinomom jednjaka omogućuje TN-klasifikaciju i preciznu procjenu tumorske invazije, koja je obično veća od one vidljive endoskopski.

Procjena uznapredovalosti tumora T1 podrazumijeva zahvaćenost sluznice i submukoznoga sloja, T2 infiltraciju mišićnoga sloja, T3 adventicije, a T4 paraezofagealnoga masnog tkiva.[29]

Rezultati studija iz 21 centra pokazali su da je EUZ pouzdaniji od CT-a u klasifikaciji karcinoma jednjaka. Pouzdanost je EUZ-a od 59% do 92% (prosječno 84% u T-klasifikaciji) i od 50% do 90% (prosječno 77%) u N-klasifikaciji.[30] Ipak obje ove metode treba uzeti kao komplementarne jer je EUZ bolji u klasifikaciji primarnih tumora i metastaza u limfnim čvorovima (slika 1), dok je CT bolji u dijagnostici infiltracije drugih medijastinalnih organa i udaljenih metastaza. Kod uznapredovalih tumora EUZ je pouzdaniji od CT-a u procjeni tumorske invazije, a grupa s T4-stupnjem uznapredovalosti ima iznimno lošu prognozu i podjednako loš ishod neovisno o načinu liječenja.[31] Ni spiralni CT nije donio značajnijeg pomaka u odnosu na EUS u detekciji celijačne limfadenopatije, gdje je senzitivnost spiralnog CT-a 80% u odnosu na EUS (93%).[32]



Slika 1. *Povećani limfni čvorovi. Tri ovalno oblikovana povećana paraaortalna limfna čvora (označeni strelicama) u bolesnika s karcinomom jednjaka. Ao=aorta*

Figure 1. *Enlarged lymph nodes. Three oval shaped paraaortic lymph nodes (arrows) in patient with esophageal cancer. Ao=aorta*

Važni su i rezultati koji koreliraju T-klasifikaciju učinjenu EUZ-om i medijan preživljavanja. Bolesnici sa stupnjem T2 imaju medijan preživljenja 28 mjeseci, oni s T3 19, a s T4 samo 8 mjeseci. Bolesnici s povećanim limfonodima imaju medijan preživljenja 8, a oni bez suspektnih limfnih čvorova 28 mjeseci. Ako je tumorska stenoza prohodna za endoskop, medijan je preživljenja 20 mjeseci, a ako nije, medijan je preživljenja 10 mjeseci. Time je otpala i glavna zamjerka EUZ-u u dijagnostici karcinoma jednjaka jer tumor neprohodan za EUZ već znači uznapredovalu bolest s lošom prognozom.[33] No, procjena uznapredovalosti tumora jednjaka neprohodnog za EUZ moguća je nakon dilatacije stenoze, uz prihvatljiv rizik od komplikacija za većinu bolesnika.[34]

EUZ je primijenjen i u procjeni odgovora na radiokemoterapiju prije operacije sa svrhom da se smanji broj mikrometastaza. Pokazalo se da je uredan EUZ nalaz u tih bolesnika u 78% slučajeva značio i odsutnost histoloških mikrometastaza.[9,35]

Senzitivnost EUZ-a u otkrivanju ponovne pojave karcinoma na anastomozi iznosi 100% uspoređena s 33% za endoskopsku verifikaciju, dok je specifičnost 96%.[9] Međutim EUZ se nije pokazao pouzdanim u procjeni operabilnosti bolesnika nakon adjuvantne preoperativne kemoterapije,[36] niti se na osnovi EUZ nalaza prije kemoterapije može predvidjeti njezin učinak.[9]

S obzirom na rezultate provedenih studija jasno je da je u dijagnostičkom algoritmu EUZ odmah iza endoskopije i histološke verifikacije, s odlučujućom ulogom u planu liječenja bolesnika.

Ostale bolesti jednjaka

EUZ u ahalaziji obično pokazuje koncentrično zadebljanje stijenke jednjaka koje je nerijetko posljedica zadebljanja ne samo mišićnog nego i svih slojeva jednjaka. Ezofagealna stijenka iznad mjesta suženja može pokazivati zadebljanje mišićnoga sloja.[37] Literaturni podaci o ahalaziji nisu konzistentni i

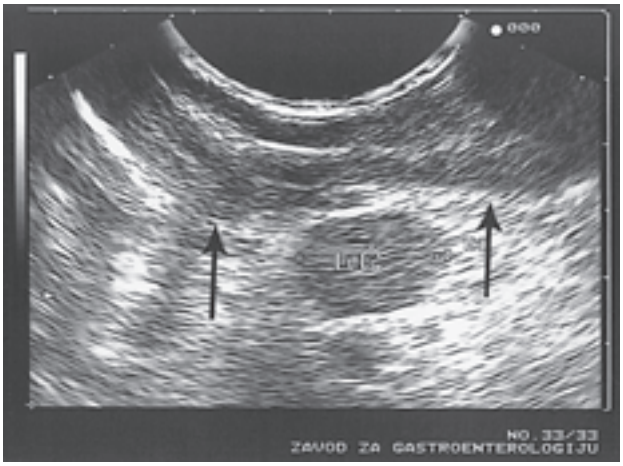
neki ne govore u prilog opisanom nalazu.[38] Pseudoahalazija je uzrokovana ezofagealnim tumorima i klinički i morfološki imitira ahalaziju.

U praćenju bolesnika s Barrettovim jednjakom u svrhu otkrivanja maligne alteracije EUZ nije pokazao značajne prednosti u odnosu na endoskopiju i »mapping« biopsije.[39]

EUZ se pokazao korisnim i u rijetkim slučajevima periezofagealne tuberkuloze i Crohnove bolesti jednjaka. Bronhogene ciste i submukozne ciste mogu reducirati lumen jednjaka, a s pomoću EUZ-a moguće ih je razlikovati od pravih submukoznih tumora.[40] Otkrivanje metastaza karcinoma pluća u medijastinalne limfne čvorove pokazalo se je 54% senzitivnim i 98% specifičnim.[41]

Karcinom želuca

EUZ se ne primjenjuje u inicijalnoj dijagnostici želučanog karcinoma, ali se pokazao vrlo pouzdanim (oko 90%) u T-klasifikaciji tumora, dok je N-klasifikacija nešto manje pouzdana.[42] Stupanj T1 odgovara procesu koji zahvaća sluznični sloj i submukozu, T2 infiltrira u muskularis propriju, T3 prodire kroz visceralni peritonej bez zahvaćanja okolnih struktura, a T4 upućuje na invaziju okolnih organa i struktura[43] (slika 2).



Slika 2. *Karcinom želuca. Tumor infiltrira sve slojeve želučane stijenke i prodire u retrogastrični prostor (strelice). Želučana stijenka debljine 1,5 cm, s povećanim regionalnim limfnim čvorom (LČ). TNM klasifikacija: T4 N1*

Figure 2. *Gastric cancer. Tumor infiltrates all layers of gastric wall, penetrating to retrogastric space (arrows). Gastric wall 1.5 cm in diameter with enlarged regional lymph node (LČ). TNM classifiaction: T4N1*

I u usporedbi s CT-om EUZ je bolji u procjeni tumorske invazije, a zajedno s njim smatra se standardom u procjeni operabilnosti bolesnika. Uporaba minisonde od 20 MHz u procjeni invazije mukoza/submukoza u bolesnika s ranim želučanim karcinomom pokazala se pouzdanom u 72–80% bolesnika.[44] U bolesnika bez znakova infiltracije submukoze moguća je poštedna endoskopska mukozektomija.[45,46]

Limfom želuca

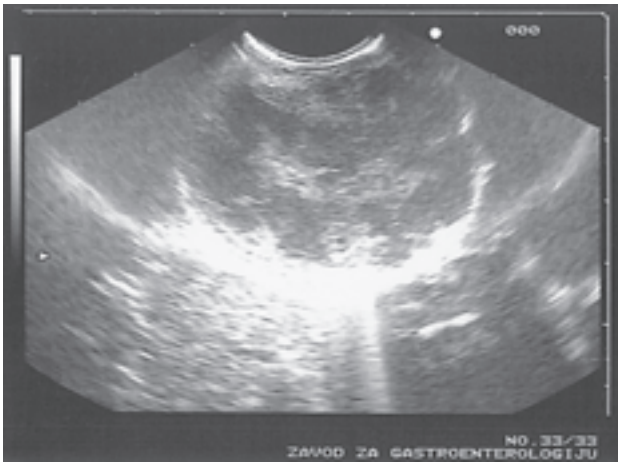
Endoskopska dijagnoza limfoma želuca nije uvijek jednostavna zbog brojnih varijacija u izgledu tumora. Studije učinjene EUZ-om pokazale su specifične nalaze koji dopuštaju točnu dijagnozu i procjenu uznapredovalosti bolesti[47] sa senzitivnošću od 89%, specifičnošću od 97% i dijagnostičkom pouzdanošću od 95%.[48] EUZ se pokazao vrlo korisnim u praćenju terapijskog odgovora i detekcije mogućeg recidiva.[49]

Veliki želučani nabori

Veliki se želučani nabori mogu vidjeti kod različitih bolesti i stanja i katkad su razlogom ozbiljnih diferencijalnodijagnostičkih dvojba. Općenito uzevši, većina benignih upalnih stanja zahvaća površinske slojeve (sluznicu i submukozu), dok maligne lezije obično uzrokuju zadebljanje svih ili dubljih slojeva s destrukcijom i brisanjem pravilne peteroslojne strukture.[50] Zadebljanje želučanih nabora može biti posljedica foveolarne hiperplazije, prisutnosti intramuralne vaskulature u portohipertenzivnoj gastropatiji, Menetrierove bolesti, malignog limfoma i linitis plastice. Posljednje tri bolesti je katkad međusobno teško razlikovati samo s pomoću EUZ-a, jer se u sva tri slučaja nalazi zadebljanje drugog i trećeg sloja želučane stijenke uz očuvane odnose prema ostalim strukturama.[51] U bolesnika s MALT limfomom EUZ ima ključnu ulogu u izboru terapije. Pokazalo se da će bolesnici s MALT limfomom i infiltracijom mukoze i submukoze dobro reagirati na liječenje inhibitorom protonske pumpe i antibiotskom kombinacijom, dok će oni u kojih inicijalno postoji infiltracija dubljih slojeva u velikoj većini zahtijevati kemoterapiju ili kirurško liječenje.[52]

Submukozni tumori gornjeg dijela probavnog sustava

Submukozni su tumori jedna od osnovnih indikacija za primjenu EUZ-a i u algoritmu pretraga su odmah iza endoskopije. Od mezenhimalnih tumora najčešći je leiomiom, hipoehogen dobro ograničen tumor glatkih rubova. Gastrointestinalni stromalni tumori (GIST) sličnih su ultrazvučnih odlika, ali s mogućim malignim potencijalom[40] (slika 3). TAP s imu-



Slika 3. *Gastrointestinalni stromalni tumor (GIST). Okrugli iregularno strukturirani tumor želuca veličine 4 cm koji raste iz četvrtog sloja želučane stijenke*

Figure 3. *Gastrointestinal stromal tumor (GIST). Round shaped gastric tumor with irregular structure, 4 cm in diameter, arising from fourth gastric layer*

nohistokemijskom analizom omogućuje potvrdu dijagnoze, no ne osigurava u potpunosti procjenu maligniteta tumora.[54] Leiomiosarkom je izrazitije iregularne strukture, obično velik, a u malih se lezija još mogu naći glatki rubovi.[55] Ovi tumori obično rastu iz četvrtog sloja stijenke koji odgovara muskularis propriji, no manji tumori mogu rasti i iz drugoga sloja.[53] Lipomi i fibromi, vrlo rijetki homogeni hiperehogeni dobro ograničeni tumori rastu iz submukoznoga sloja. U rijetke submukozne lezije ubrajaju se i karcinoid, neurilemom, metastaze bronhalnog i ezofagealnog karcinoma te ciste koje je moguće potvrditi primjenom TAP-a.[40] EUZ također omogućuje razlikovanje

submukoznih tumora od ekstraluminalne kompresije uzrokovane normalnim ili tumorom infiltriranim organima.

Portalna hipertenzija

Uz pomoć EUZ-a moguć je prikaz većeg dijela portalnoga venskog sustava: v. azygos, splenične vene, mezenteričnih vena i portalne vene, a u bolesnika s portalnom hipertenzijom varikoziteta jednjaka i želuca, kao i periezofagealnih i perigastričnih kolaterala. U studiji Leeja i suradnika EUZ se u detekciji variksa jednjaka pokazao jednako dobrim kao i endoskopija, s osjetljivošću i specifičnošću od 96%,[54] a u otkrivanju varikoziteta u fundusu želuca EUZ je metoda izbora.

EUZ je uspješno primijenjen u hemodinamskim i farmakološkim studijama portalnog sustava indirektno, mjerenjem protoka u v. azygos,[57,58] procjeni rizika krvarenja i recidiva krvarenja iz varikoziteta jednjaka[59] te u vođenju terapijskog postupka – sklerozacije.[60] Rezultati objavljenih studija govore u prilog ranoj primjeni EUZ-a u dijagnostici i terapijiskim postupcima kod bolesnika s portalnom hipertenzijom.

Tumori gušterače

EUZ se u više studija učinjenih posljednjih godina pokazao pouzdanijim u odnosu prema abdominalnom UZ-u, CT-u, pa i ERCP-u u procjeni tumorske lokalizacije, vaskularne invazije i invazije limfnih čvorova.[61–4] TNM-klasifikacija ključna je u odabiru najboljega terapijskog postupka za svakog bolesnika s karcinomom gušterače. Prema TNM-klasifikaciji T1 znači da je tumor ograničen na gušteraču, T2 podrazumijeva infiltraciju stijenke dvanaesnika, d. choledochusa ili parapankreatičnoga tkiva, a T3 znači tumorsku infiltraciju u želudac, slezenu, debelo crijevo ili okolne krvne žile.

U relevantnim studijama T-klasifikacija određena EUZ-om prije operacije pokazala se točnom u 78 do 94% bolesnika, a N-klasifikacija između 64 i 82%.[62–5] Usporedba EUZ-a i spiralnog CT-a utvrdila je da je EUZ, gledano u postotku, pouzdaniji u otkrivanju tumora (97% prema 73%), procjeni resektabilnosti (91 prema 83%) i procjeni invazije krvnih žila (91% prema 64%), dok je spiralni CT vrijedan u utvrđivanju udaljenih metastaza.[67–9] Najvažniji kriterij operabilnosti jest invazija u lokalne krvne žile: portalnu i lijenalnu venu, hepatalnu i lijenalnu arteriju. EUZ je i u usporedbi s angiografijom pouzdaniji u procjeni vaskularne invazije, izuzev za gornju mezenteričnu arteriju.[71–2] Infiltraciju donje šuplje vene teško je prikazati endoskopskim ultrazvukom, no ona se ionako nalazi samo u vrlo uznapredovalih tumora.

Studije koje su uspoređivale nuklearnu magnetnu rezonanciju s EUZ-om pokazuju da je EUZ osjetljiviji u otkrivanju malih tumora, dok je u procjeni operabilnosti tumora komplementaran s NMR-om.[73–5]

Senzitivnost u razlučivanju benigne od maligne lezije je 94% za EUZ i 84% za NMR, a specifičnost je bila 100% za oba testa. Osjetljivost u otkrivanju tumora manjih od 3 cm veća je kod EUZ-a (93% prema 67%).[73]

U studiji Beckera i suradnika primjena kontrasta i EUZ »power« doplera pokazala se pouzdanom u razlikovanju žarišnih upalnih promjena gušterače od karcinoma gušterače, sa senzitivnošću od 94% i specifičnošću od 100%.[76]

Oko 10% cističnih lezija gušterače su neoplazme, inicijalno nerijetko shvaćene kao poslijeupalne pseudociste. Cistadenom i cistadenokarcinom imaju određene UZ karakteristike koje u nekih bolesnika mogu biti prepoznate i razlikovane od pseudocističnih promjena.[77] Ima i rezultata koji to ne potvrđuju[78] pa je za definitivnu potvrdu nužna aspiracijska punkcija.

Endokrini tumori gušterače često uzrokuju ozbiljne simptome i u fazi kada su vrlo maleni.

Lokalizacija tumora uz pomoć transabdominalnog UZ-a, CT-a, NMR-a, scintigrafije i angiografije pokazala se nedostatnom u čak 40–60% bolesnika. U većoj studiji u bolesnika s endokrinim tumorima gušterače uspjeli su ih lokalizirati s pomoću EUZ-a u 92%, dok je CT-om nalaz potvrđen u samo 25% bolesnika.[79] Kombinacija EUZ-a sa scintigrafijom somatostatinskih receptora daje još bolje rezultate.[80] Stoga se EUZ sam ili u kombinaciji sa scintigrafijom čini metodom izbora u preoperativnoj dijagnostici endokrinih tumora gušterače.

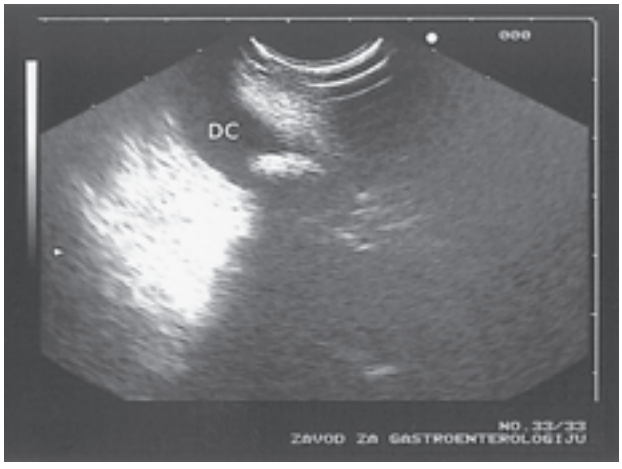
Kronični pankreatitis

EUZ je jednake pouzdanosti u dijagnostici kroničnog pankreatitisa kao i ERCP.[81] Osim promjena na pankreatičnom vodu i ograncima moguće je detaljno prikazati i parenhimne promjene,[7] a nema ni povećana rizika od nastanka pankreatitisa koji se nakon ERCP-a razvija u oko 5% bolesnika.

Bolesti bilijarnog sustava i Vaterove papile

Dijagnostika kamenaca u žučnom mjehuru neprijeporno pripada transabdominalnom ultrazvuku, no EUZ može pomoći u diferencijalnoj dijagnostici i procjeni uznapredovalosti tumora žučnog mjehura. Stadij T1 znači tumorsku invaziju u drugi sloj stijenke žučnog mjehura (muskularis proprija), T2-invaziju trećeg hiperehogenog sloja, ali bez infiltracije jetre, T3-infiltraciju okolnih struktura. N0/N1 podrazumijeva odsutnost ili prisutnost infiltracije lokalnih limfnih čvorova.[82] EUZ se pokazao pouzdanim u T-klasifikaciji, dok studija koje bi pokazale pouzdanost EUZ-a u usporedbi s UZ-om, CT-om i NMR-om nema.

Pouzdanost transabdominalnog UZ-a i CT-a (71%) u dijagnostici koledokolitijaze je podjednaka (75% kod proširenih, a 50% kod neproširenih žučnih vodova),[83] pa je ERCP donedavno bio zlatni standard u dijagnostici koledokolitijaze. U novije je vrijeme dijagnostički ERCP zamijenjen EUZ-om i MRCP-om u brojnim institucijama[84] pa danas prevladava stav da ERCP nije opravdan kod sumnje na koledokolitijazu ako se istodobno ne planira i terapijski zahvat – papilotomija. Jedna od alternativnih metoda u dijagnostici koledokolitijaze je EUZ[85] (slika 4). U više studija uspoređena je pouzdanost EUZ-a prema transabdominalnom UZ-u, ERCP-u i CT-u. U tim studijama osjetljivost EUZ-a je od 88 do 97% uz specifič-



Slika 4. *Koledoklitijaza. Konkrement promjera 6 mm u lumenu blago proširenog koledokusa (DC).*

Figure 4. *Choledocholithiasis. Bile duct stone 6 mm in diameter. Discrete dilatation of common bile duct (DC)*

nost od 96 do 100%, što je usporedivo s ERCP-om.[86–8] Prednost mu je niska učestalost komplikacija (0,03%) u odnosu na ERCP (10,1%).[84,89] EUZ je metoda izbora kod sumnje na koledokolitijazu u trudnica i u pacijenata u kojih ERCP nije uspio. Novije studije ističu MR kolangiopankreatografiju kao vrlo pouzdanu u dijagnostici koledokolitijaze, no pouzdanost MRCP-a je ipak niža u odnosu na ERCP i EUZ i kreće se oko 85%.[90]

Procjena tumorske invazije karcinoma žučnih vodova prema TNM-klasifikaciji pouzdana je za stadij T, dok je pouzdanost procjene stadija N niska. T1 znači ograničenje tumora na stijenku žučnog mjehura, T2 označava tumorsku invaziju periduktalnog tkiva (iregularan vanjski rub stijenke žučnog voda), T3 upućuje na tumorsku invaziju okolnih struktura (krvne žile i okolni organi). Nužno je naglasiti da T3 tumori ne znače uvijek i inoperabilnost. Pouzdanost procjene resektabilnosti tumora velikih žučnih vodova s pomoću EUZ-a jest oko 80%.[91] U otkrivanju malih tumora velikih žučnih vodova pouzdanost je EUZ-a znatno bolja od one transabdominalnog UZ-a, CT-a ili angiografije, a jednaka je onoj kod ERCP-a.[92,93] EUZ ne omogućuje pouzdano razlikovanje upalne ili ožiljne stenoze od maligne stenoze žučnih vodova.

Prema TNM-klasifikaciji karcinoma Vaterove papile stadij T1 znači da je tumor ograničen na papilu uz sačuvane slojeve stijenke dvanaesnika, u stadiju T2 tumor zahvaća stijenku dvanaesnika, T3 znači invaziju u gušteračno tkivo do 2 cm u dubinu, a T4 znači tumorski prodor u gušteraču ili u okolne strukture za više od 2 cm. N-klasifikacija je ista kao i za ostale tumore.[94] Važno je naglasiti da EUZ ne omogućuje razlikovanje adenoma od T1 karcinoma, kao ni razlikovanje lokaliziranih upalnih promjena papile (nakon papilotomije ili prolaska kamenca) od malih lokaliziranih tumora.[95] EUZ je jedina tehnika kojom se može odrediti veličina Vaterove papile.[96]

Pouzdanost je EUZ-a u procjeni tumorske invazije u području Vaterove papile visoka i doseže oko 90%. Nodalna je invazija manje pouzdana, posebno u stadiju N0.[97]

Kolorektalni karcinom

Kao i karcinom gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta kolorektalni se karcinom prikazuje kao intraluminalna ili transluminalna masa koja zahvaća dio ili cijeli opseg crijevne stijenke. Struktura je pretežno hipoehogena i inhomogena. Prema TNM-klasifikaciji T1 označuje ograničenost tumora na mukozni i submukozni sloj i u toj se fazi ne razlikuje od adenomatoznog polipa, T2 označuje infiltraciju muskularis proprije, bez znakova proboja crijevne stijenke. U stadiju T3 zahvaćeno je perirektalno masno tkivo odnosno supseroza ili seroza u karcinomu kolona. T4 označuje infiltraciju okolnih struktura. N0 znači odsutnost metastaza u limfne čvorove, N1 do tri, a N2 više od triju tumorski promijenjenih limfnih čvorova.[98]

Pouzdanost EUZ-a u procjeni tumorske invazije u kolorektalnom karcinomu kreće se prema studijama od 80 do 95% za T-stadij i 50 do 86% za N-stadij. Pouzdanost CT-a je od 65% do 75%, a NMR-a od 75% do 85%.[99–101]

Zaključno valja naglasiti da je optimalna strategija za procjenu uznapredovalosti nemetastatskog rektalnog karcinoma kombinacija CT-a i EUZ-a.[102] Glavna je prednost primjene EUZ-a bolji rezultat u procjeni T-stadija, što može dovesti do promjene u terapijskom pristupu. »Understaging« je rječi uz pomoć EUZ-a u odnosu na CT (15% prema 39%).[100] EUZ je pouzdaniji u otkrivanju lokalnoga tumorskog recidiva u odnosu na CT (100% prema 82% i 85%).[103–5] No, još nema općeg konsenzusa o tome koje je bolesnike obvezatno pratiti i u kojim vremenskim intervalima. To su, svakako, bolesnici s lokalno uznapredovalim tumorima i oni s učinjenom transanalnom ekscizijom tumora.[105]

Ostale bolesti debeloga crijeva

Brojni su kolorektalni submukozni tumori opisani u literaturi, uključujući lipome, leiomiome, karcinoidne tumore, limfangiome i endometriozu, no uloga EUZ-a svodi se na potvrdu da je riječ o tumorskoj tvorbi, a ne o ekstraluminalnoj impresiji.

Upalne crijevne bolesti uzrok su diskontinuiteta slojeva i zadebljanja crijevne stijenke na EUZ-prikazu, no na osnovi takvoga nalaza nije moguće razlikovati o kojoj je upalnoj bolesti riječ. Određenu je vrijednost EUZ pokazao u bolesnika s upalnim crijevnim bolestima i perianalnim i perirektalnim apscesima i fistulama koje nije bilo moguće otkriti drugim tehnikama. Pokazao se osjetljivijim od CT-a s 82% prema 24% u otkrivanju perianalnih manifestacija Crohnove bolesti.[106] Rezultati studija u kojima su uspoređivani EUZ i NMR dali su oprečne rezultate: nekoliko studija upućuje na veću vrijednost EUZ-a, a nekoliko na veću vrijednost NMR-a u procjeni postojanja perianalnih fistula u bolesnika s Crohnovom bolešću.[107–10]

Navedeni rezultati pokazuju da je CT neupotrebljiv u detekciji perianalne Crohnove bolesti, dok su istodobno EUZ i NMR vrijedne tehnike. Primijeniti treba onu koja je dostupna i u kojoj je iskustvo veće u nekoj sredini.

Intervencijski endoskopski ultrazvuk

Endoskopski je ultrazvuk od dijagnostičkog sredstva postupno evoluirao u metodu koja dopušta invazivne dijagnostičke i terapijske procedure. Taj je napredak ostvaren zahvaljujući uvođenju u kliničku primjenu instrumenata s linearnom sondom koja omogućuje dobru vizualizaciju biopsijske igle ili endoproteze tijekom procedure.

Ciljana tankoiglena aspiracijska punkcija (TAP) omogućuje, kao što je prije spomenuto, biopsiju promjena sluznice i submukoznih promjena te periintestinalnih struktura, najčešće limfnih čvorova, gušterače, jetre, nadbubrežne žlijezde i žučnih vodova. Rabi se i u aspiraciji teško dostupne ili malene količine peritonealne i pleuralne tekućine.

U dijagnostici sluzničnih i submukoznih promjena jednjaka i želuca senzitivnost metode varira od 40 do 89%, ovisno o tipu lezije,[111] uz izuzetak stromalnih tumora u kojih se stupanj malignosti tumora ne može odrediti iz uzorka dobivenog uz pomoć TAP.[40,54,112]

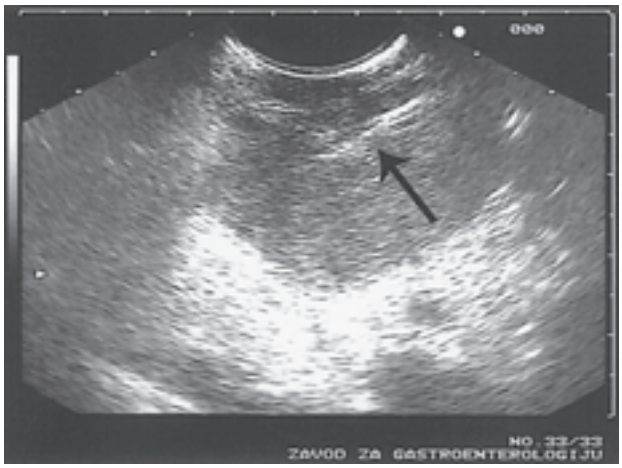
U bolesnika s karcinomom jednjaka ciljana aspiracijska punkcija limfnih čvorova vođena s pomoću EUZ-a indicirana je u bolesnika s T1, T2 pa i T3-lezijom kod kojih postoje i najmanje dvojbe radi li se o regionalnoj malignoj adenopatiji ili ne. Potvrda maligne adenopatije u takvih bolesnika znači inoperabilnost i drugačiji terapijski pristup.

U bolesnika s dokazanim karcinomom želuca biopsija vođena s pomoću EUZ-a je indicirana ako postoji sumnja na M1-promjene. Ako se metastatske promjene potvrde, isključena je mogućnost kirurškog liječenja.

Lumen jednjaka je prozor koji omogućuje pristup u stražnji medijastinum gdje je moguća biopsija supkarinalnih, aortopulmonalnih i periezofagealnih limfnih čvorova, što je od posebna značenja u procjeni uznapredovalosti karcinoma pluća i u ocjeni operabilnosti bolesnika (prisutnost kontralateralnih nodalnih metastaza koja se ne mora otkriti drugim tehnikama).[113,114]

Već je spomenuta važnost dijagnostike EUZ-om metastaza tumora u periintestinalne limfne čvorove, a pouzdanost, specifičnost i senzitivnost značajno se povećava s pomoću TAP-a[20,21] koji je vrijedan i u dijagnostici ne-Hodgkinova limfoma, posebno ako se rabi protočna citometrija.[115]

U biopsiji tumora gušterače EUZ se pokazao vrlo pouzdanim sa senzitivnošću od 85% do 90% i specifičnošću od goto-



Slika 5. *Biopsija tumora gušterače. Okrugli tumor glave gušterače 4 cm u promjeru. Bioptička igla vidljiva u tumoru (strelica)*
Figure 5. *Biopsy of pancreatic tumor. Round shaped tumor in pancreatic head 4 cm in diameter. Biopsy needle is visible in tumor (arrow)*



Slika 6. *Neuroliza celijačnog pleksusa. Vidljiva igla i područje celijačnog pleksusa (ograničeno celijačnim trunkusom i aortom) imbibirano alkoholom*
Figure 6. *Coeliac plexus neurolysis. Needle and area of coeliac plexus (hallmarks: aorta and coeliac trunk) infiltrated with alcohol*

vo 100%,[26,116–8], uz manji rizik od rasapa malignog tumora od perkutanog pristupa pri biopsiji (slika 5). U već spomenutih cističnih tumora gušterače aspiracijska punkcija tekućine ili stijenke ciste korisna je u postavljanju definitivne dijagnoze.[119]

Biopsijom vođenom EUZ-om moguće je potvrditi postojanje Klatskinova tumora[120] te učiniti dijagnostičku aspiraciju teško dostupnog ascitesa ili terapijsku paracentezu.[121]

U literaturi se spominje i iskustvo na manjem broju bolesnika u sklerozaciji varikoziteta jednjaka vođenoj EUZ-om pri čemu se rabio obojeni dopler. Broj sklerozacija do potpune obliteracije bio je manji nego pri endoskopskoj proceduri, jer je EUZ omogućio obliteraciju perforantnih vena jednjaka.[122]

Iskustva u drenaži pseudocista gušterače vođenih s pomoću EUZ-a još su vrlo ograničena, ali i ohrabruju.[123,124] Neuroliza celijačnog plekusa 98%-tnim alkoholom vođena EUZ-om u bolesnika s kroničnom intraktabilnom boli uzrokovanom malignim tumorima gušterače smiruje bol i smanjuje potrebu za drugim analgeticima u prosjeku oko dvadeset tjedana[125–127] (slika 6).

EUZ omogućuje i primjenu terapijskih sredstava. Primijenjen je botulotoksin u donji ezofagealni sfinkter te citoimplantat u bolesnika s karcinomom gušterače.[128] S pomoću EUZ-a moguće je učiniti kolangiografiju, primjenom kontrastnog sredstva nakon punkcije koledokusa kroz stijenku dvanaesnika. Metoda se primjenjuje u bolesnika u kojih nije moguće kanulirati papilu za ERCP.[129]

U iskusnim su rukama EUZ i aspiracijska punkcija vođena EUZ-om sigurne i djelotvorne procedure. Komplikacije su rijetke i kreću se od 0,5% do 1,3%. Najčešće su komplikacije krvarenje, infekcija i upala gušterače kod biopsija tog organa.[108,113–5]

LITERATURA

1. *Chak A, Canto M, Stevens PD.* Clinical applications of a new through-the-scope ultrasound probe: prospective comparison with an ultrasound endoscope. Gastrointest Endosc 1997;45:291–5.
2. *Tamada K, Inui K, Menzel J.* Intraductal ultrasonography of the bile duct system. Endoscopy 2001;33:878–85.
3. *Inui K, Yoshino J, Okushima K, Miyoshi H, Nakamura Y.* Intraductal EUS. Gastrointestinal Endosc (supl) 2002;56:S58–62.
4. *Inui K, Nakazawa S, Yoshino J, Okushima Nakamura Y.* Endoluminal ultrasonography for pancreatic diseases. Gastroenterol Clin North Am 1999; 28:771–81.
5. *Janssen J, Greiner L.* Indications. U: Rosch T, Will U, ChanG KJ. Longitudinal endosonography. Berlin: Springer; 2001;9–11.
6. *Sugiyama M, Atomi Y.* Endoscopic ultrasonography for diagnosing choledocholithiasis: a prospective comparative study with ultrasonography and computed tomography. Gastrointest Endosc 1997;45:143–6.
7. *Sahai AV, Zimmerman M, Aabakken L i sur.* Prospective assessment of the ability of endoscopic ultrasound to diagnose, exclude, or establish the severity of chronic pancreatitis found by endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Gastrointest Endosc 1998;48:18–25.
8. *Fink U, Schuhmacher C, Stein HJ i sur.* Preoperative chemotherapy for stage III–IV gastric carcinoma: feasibility, response and outcome after complete resection. Br J Surg 1995;82:1248–52.
9. *Isenberg G, Chak A, Canto MI i sur.* Endoscopic ultrasound in restaging of esophageal cancer after neoadjuvant chemoradiation. Gastrointest Endosc 1998;48:158–163.
10. *Mallery S, DeCamp M, Bueno R i sur.* Pretreatment staging by endoscopic ultrasonography does not predict complete response to neoadjuvant chemoradiation in patients with esophageal carcinoma. Cancer 1999;86: 764–9.
11. *Nagamine N, Ueno N, Tomiyama T i sur.* A pilot study on modified endoscopic variceal ligation using endoscopic ultrasonography with Color Doppler function. Am J Gastroenterol 1998;93:150–5.
12. *Lahoti S, Catalano MF i sur.* Obliteration of esophageal varices using EUS-guided sclerotherapy with color Doppler. Gastrointest Endosc 2000; 51:331–3.
13. *Wallace MB, Silvestri GA, Sahai AV i sur.* Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration for staging patients with carcinoma of the lung. Ann Thorac Surg 2001;72:1861–7.
14. *Laudanski J, Kozlowski M, Niklinski J i sur.* The preoperative study of mediastinal lymph nodes metastasis in lung cancer by endoscopic ultrasonography (EUS) and helical computed tomography (CT). Lung Cancer 2001;34(Suppl):123–6.
15. *Wallace MB, Kennedy T, Durkalski V i sur.* Randomized controlled trial of EUS-guided fine needle aspiration techniques for the detection of malignant lymphadenopathy. Gastrointest Endosc 2001; 54: 441–7.
16. *Gerolami R, Giovannini M, Laugier R.* Endoscopic drainage of pancreatic pseudocysts guided by endosonography. Endoscopy. 1997;29:106–8.
17. *Baron TH, Wiersema MJ.* EUS-guided transesophageal pancreatic pseudocyst drainage. Gastrointest Endosc 2000;52:545–9.
18. *Nicki NJ, Bhutani MS, Catalano M i sur.* Clinical implications of endoscopic ultrasound: the American Endosonography Club Study. Gastrointest Endosc. 1996;44:371–7.
19. *Jafri IH, Saltzman JR, Colby JM i sur.* Evaluation of the clinical impact of endoscopic ultrasonography in gastrointestinal disease. Gastrointest Endosc. 1996;44:367–70.
20. *Bhutani MS, Hawes RH, Hoffman BJ.* A comparison of the accuracy of echo features during endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine-needle aspiration for diagnosis of malignant lymph node invasion. Gastrointest Endosc 1997;45:474–9.
21. *Hoffman BJ, Hawes RH.* Endoscopic ultrasonography-guided puncture of the lymph nodes: first experience and clinical consequences. Gastrointest Endosc Clin N Am 1995;5:587–93.

22. *Nguyen P, Feng JC, Chang KJ.* Endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine-needle aspiration (FNA) of liver lesions. Gastrointest Endosc. 1999;50:357–61.
23. *Wiersema MJ, Vilmann P, Giovannini M i sur.* Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complication assessment. Gastroenterology. 1997;112:1087–95.
24. *Rosch T.* Fine-needle aspiration cytology guided by endoscopic ultrasonography. Results in 141 patients. Gastrointest Endosc 1995;42:380–2.
25. *Gress FG, Hawes RH, Savides TJ i sur.* Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy using linear array and radial scanning endosonography. Gastrointest Endosc 1997;45:243–50.
26. *Chang KJ, Nguyen P, Erickson RA i sur.* The clinical utility of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of pancreatic carcinoma. Gastrointest Endosc 1997;45:387–93.
27. Guidelines for Clinical Application: Role of Endoscopic Ultrasonography, American Society for Gastrointestinal Endoscopy, publication #1043, 2000.
28. *M. Opačić.* Endoskopijska ultrasonografija. U: M. Rosandić i sur. Intervencijska gastroenterologija. Zagreb: Školska knjiga. 1993;67–78.
29. *Mallery S, Van Dam J.* EUS in the evaluation of esophageal carcinoma. Gastrointest Endosc. 2000;52:S6–S11.
30. *Rosch T.* Endosonographic staging of esophageal cancer: a review of literature results. Gastrointest Endosc Clin N Am 1995;5:537–47.
31. *Eloubeidi MA, Wallace MB, Hoffman BJ i sur.* Predictors of survival for esophageal cancer patients with and without celiac axis lymphadenopathy: impact of staging endosonography. Ann Thorac Surg, 2001,72:212–9.
32. *Richards DG, Wallace MB, Hadzijahic N, Scott J.* Has spiral CT replaced the need for EUS staging of esophageal carcinoma? Gastrointest Endosc 2000;51:160.
33. *Richards DG, Brown TH, Manson JM.* Endoscopic ultrasound in the staging of tumours of the oesophagus and gastro-oesophageal junction. Ann R Coll Surg Engl 2000;82:311–8.
34. *Pfau PR, Ginsberg GG, Lew RJ i sur.* Esophageal dilation for endosonographic evaluation of malignant esophageal strictures is safe and effective. Am J Gastroenterol 2000;95:2813–5.
35. *Hordijk ML, Kok TC, Wilson JHP i sur.* Assessment of response of esophageal carcinoma to induction chemotherapy. Endoscopy 1993;25:592–6.
36. *Zuccaro G, Rice TW, Goldblum J i sur.* Endoscopic ultrasound cannot determine suitability for esophagectomy after aggressive chemoradiotherapy for esophageal carcinoma. Am J Gastroenterol. 1999;94:906–12.
37. *Ikeda M, Fujino MAA, Nakamura T i sur.* Dysphagia and thickening of the muscularis propria of the oesophagus diagnosed by endoscopic ultrasonography. Gastroenterology 1990;(abstr):98.
38. *Ziegler K, Sanft C, Friedrich M, Gregor M, Riecken EO.* Endosonographic appearance of the oesophagus in achalasia. Endoscopy 1990;22:1–4.
39. *Scotiniotis IA, Kochman ML, Lewis JD i sur.* Accuracy of EUS in the evaluation of Barret's esophagus and high-grade dysplasia or intramucosal carcinoma.Gastrointest Endosc 2001;54:689–96.
40. *Opačić M, Rustemović N, Pulanić R.* EUS and endoscopic appearance of rare submucosal tumors of the upper GI tract. Gastrointest Endosc. 2002; 56(supl):S102.
41. *Catalano MF, Sivak MV Jr, Rice T, Gragg LA, Van Dam J.* Endosonographic features predictive of lymph node metastasis. Gastrointest Endosc. 1994;40: 442–6.
42. *Rosch T.* Endosonographic staging of gastric cancer: a review of literature results. Gastrointest Endosc Clin N Am. 1995;5:549–57.
43. *Yanai H, Matsumoto Y, Harada T i sur.* Endoscopic ultrasonography and endoscopy for staging depth of invasion in early gastric cancer: a pilot study. Gastrointest Endosc. 1997;46:212–6.
44. *Yasuda K.* EUS in the detection of early gastric cancer. Gastrointest Endosc 2002;56(supl):S68–75.
45. *Yasuda K.* Endoscopic ultrasound probes and mucosectomy for early gastric cancer. Gastrointest Endosc. 1996;43:S29–31.
46. *Raju G, Waxman I.* High-frequency US probe sonography-assisted endoscopic mucosal resection. Gastrointest Endosc. 2000;52:S39–S49.
47. *Caletti G, Fusaroli P, Togliani T, Bocus P, Roda E.* Endosonography in gastric lymphoma and large gastric folds. Eur J Ultrasound 2000;11:32–40.
48. *Caletti G, Ferrari A, Brocchi E, Barbara L.* Accuracy of endoscopic ultrasonography in the diagnosis and staging of gastric cancer and lymphoma. Surgery 1993;113:14–27.
49. *Van Dam J.* The role of endoscopic ultrasonography in monitoring treatment: response to chemoterapy in lymphoma. Endoscopy 1994;26:772–3.
50. *Mendis RE, Gerdes H, Lightdale CJ i sur.* Large gastric folds: a diagnostic approach using endoscopic ultrasonography. Gastrointest Endosc 1994; 40:437–41.
51. *Caletti GS, Fusaroli P, Bocus P.* Endoscopic ultrasonography in large gastric folds. Endoscopy 1998;30:A72–5.
52. *Sackmann M, Morgner A, Rudolph B i sur.* Regression of gastric MALT lymphoma after eradication of Helicobacter pylori is predicted by endosonographic staging. Gastroenterology 1997;113:1087–90.
53. *Yasuda K, Cho E, Nakajima M i sur.* Diagnosis of submucosal lesions of the upper gastrointestinal tract by endoscopic ultrasonography. Gastrointest Endosc 1990;36:S17–20.
54. *Ando N, Goto H, Niwa Y i sur.* The diagnosis of GI stromal tumors with EUS-guided fine needle aspiration with immunohistochemical analysis. Gastrointest Endosc 2002;55:37–43.
55. *Nickl N, Behling C, McClove S i sur.* Specific EUS features can identify hypoechoic masses which are not benign stromal cell tumors. Gastrointest Endosc 1999;49:211.
56. *Lee YT, Chan FK, Ching JY i sur.* Diagnosis of gastroesophageal varices and portal collateral venous abnormalities by endosonography in cirrhotic patients. Endoscopy 2002;34:391–8.
57. *Nishida H, Giostra E, Spahr L et al.* Validation of color Doppler EUS for azygos blood flow measurement in patients with cirrhosis: application to the acute hemodynamic effects of somatostatin, octreotide, or placebo.
58. *Hansen EF, Bendtsen F, Brinch K, Moller S, Henriksen JH, Becker U.* Endoscopic Doppler ultrasound for measurement of azygos blood flow. Validation against thermodilution method and assesment of pharmacological effects of terlipressin in portal hypertension. Scand J Gastroenterol 2001;36:318–25.
59. *Konishi Y, Nakamura T, Kida H i sur.* Catheter US probe EUS evaluation of gastric cardia and perigastric vascular structures to predict esophageal variceal recurrence. Gastrointest Endosc 2002;55:197–203.
60. *Lahoti S, Catalano MF, Alcocer E, Hogan WJ, Geenen JE.* Obliteration of esophageal varices using EUS guided sclerotherapy with color Doppler. Gastrointest Endosc 2000;51:331–3.
61. *Rosch T, Lorenz R, Braig C i sur.* Endoscopic ultrasound in pancreatic tumor diagnosis. Gastrointest Endosc. 1991;37:347–352.
62. *Rosch T, Braig C, Gain T i sur.* Staging of pancreatic and ampullary carcinoma by endoscopic ultrasonography. Comparison with conventional sonography, computed tomography, and angiography. Gastroenterology. 1992;102: 188–99.
63. *Rosch T.* Staging of pancreatic cancer. Analysis of literature results. Gastrointest Endosc Clin N Am. 1995;5:735–9.
64. *Fukuda M, Nakano Y, Saito K i sur.* Endoscopic ultrasonography in the diagnosis of pancreatic carcinoma. Scand J Gastroenterol 1994;19:65–8.
65. *Palazzo L, Roseau G, Gayet B i sur.* Endoscopic ultrasonography in adenocarcinoma of the pancreas. Results of a prospective study with comparison to ultrasonography and CT scan. Endoscopy 1993;25:143–6.
66. *Mertz HR, Sechopoulos P, Delbeke D, Leach SD.* EUS, PET, and CT scanning for evaluation of pancreatic adenocarcinoma. Gastrointest Endosc 2000; 52:367–70.
67. *Legmann P, Vignaux O, Dousset B i sur.* Pancreatic tumors: Comparison of dual phase CT and endoscopic sonography. AJR 1998;170:1315–8.
68. *Midwinter MJ, Beveridge CJ, Wilsdon JB i sur.* Correlation between spiral computed tomography, endoscopic ultrasonography and findings at operation in pancreatic and ampullary tumors. Br J Surg 1999;86:189–91.
69. *Tierney WM, Francis IR, Eckhauser F i sur.* The accuracy of EUS and helical CT in the assessment of vascular invasion by peripapillary malignancy. Gastrointest Endosc 2001;53:182–4.
70. *Rosch TP, Dittler HJ, Strobel K et al.* Endoscopic ultrasound criteria for vascular invasion in the staging of cancer of the head of the pancreas: A blind reevaluation of videotapes. Gastrointest Endosc 2000;52:469–51.
71. *Brugge WR, Lee MJ, Kelsey PB, Schapiro RH i sur.* The use of EUS to diagnose malignant portal venous system invasion by pancreatic cancer. Gastrointest Endosc. 1996;43:561–7.
72. *Ahmad NA, Kochman ML, Lewis JD i sur.* Endosonography is superior to angiography in the preoperative assessment of vascular involvement among patients with pancreatic carcinoma. J Clin Gastroenterol 2001;32: 54–7.
73. *Muller MF, Meyenberger C, Bertschinger P i sur.* Pancreatic tumors: Evaluation with endoscopic US, CT, and MR imaging. Radiology 1994;190: 745–9.
74. *Ahmad NA, Lewis JD, Siegelman ES i sur.* Role of endoscopic ultrasound and magnetic resonance imaging in the preoperative staging of pancreatic adenocarcinoma. Am J Gastroenterol 2000;95:1926–8.
75. *Cannon ME, Carpenter SL, Elta GH i sur.* EUS compared with CT, magnetic resonance imaging, and angiography and the influence of biliary stenting on staging accuracy of ampullary neoplasms. Gastrointest Endosc 1999;50: 27–31.
76. *Becker D, Strobel D, Bernatik H, Hahn EG.* Echo-enhanced power-Doppler EUS for the discrimination between focal pancreatitis and pancreatic carcinoma. Gastrointest Endosc 2001;53:784–9.
77. *Gress F, Gottlieb K, Cummings O i sur.* Endoscopic ultrasound characteristics of mucinous cystic neoplasms of the pancreas.Am J Gastroenterol 2000;95:961–5.
78. *Ahmad NA, Kochman ML, Lewis JD i sur.* Can EUS alone differentiate between malignant and benign cystic lesions of the pancreas? Am J Gastroenterol 2001;96:295–300.
79. *Rosch T, Lightdale CJ, Botet JF i sur.* Localization of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography. N Engl J Med 1992;326:172–76.
80. *Zimmer T, Stolzel U, Bader M i sur.* Endoscopic ultrasonography and somatostatin receptor scintigraphy in the preoperative localisation of insulinomas and gastrinomas. Gut 1996;39:562–8.
81. *Catalano MF, Lahoti S, Geenen JE i sur.* Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography, endoscopic retrograde pancreatography, and secre-

tin test in the diagnosis of chronic pancreatitis. Gastrointest Endosc. 1998; 48:11–17.
82. *Rosch T, Will U, Chang KJ.* Longitudinal Endosonography.1. izd. Berlin: Springer, 2001, str. 177.
83. *Chak A, Hawes RH, Cooper GS i sur.* Prospective assessment of the utility of EUS in the evaluation of gallstone pancreatitis. Gastrointest Endosc 1999;49:599–61.
84. *Ponchon T, Pilleul P.* Diagnostic ERCP. Endoscopy 2002;34:29–42.
85. *Sivak M.* V. EUS for bile duct stones: How does it compare with ERCP? Gastrointest Endosc (suppl);56:S175–177.
86. *Amouyal P, Amouyal G, Levy P i sur.* Diagnosis of choledocholithiasis by endoscopic ultrasonography. Gastroenterology 1994;106:1062–6.
87. *Norton SA, Alderson D.* Prospective comparison of endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the detection of bile duct stones. Br J Surg 1997;84:1366–9.
88. *Sugiyama M, Atomi Y.* Endoscopic ultrasonography for diagnosing anomalous pancreaticobiliary junction. Gastrointest Endosc 1997;45:261–2.
89. *Pfau PR, Chak A.* Endoscopic ultrasonography. Endoscopy 2002;34:21–8.
90. *Thompson CC, McGarrity TJ, Hollenbeak CS, Hershey PA.* ERCP, EUS or MRCP first? Cost-effectivenes of diagnostic strategies in the jaundiced patient with prior cholecistectomy. Gastrointest Endosc 2002;55:197–203.
91. *Tio TL, Cheng J, Wijers OB, Sars PRA, Tytgat GNJ.* Endosonographic TNM staging of extrahepatic bile duct cancer. Comparison with pathological staging. Gastroenterology 1991;100:1351–61.
92. *Howard TJ, Chin AC, Streib EW et al.* Value of helical computed tomography, angiography, and endoscopic ultrasound in determining resectability of periampullary carcinoma. Am J Surg. 1997;174:237–241.
93. *Rosch T, Braig C, Gain T et al.* Staging of pancreatic and ampullary carcinoma by endoscopic ultrasonography. Comparison with conventional sonography, computed tomography, and angiography. Gastroenterology. 1992;102: 188–199.
94. *Yasuda K, Nakajima M, Kawai K.* Diseases of the biliary tract and the papilla of Vater. U Kawai K: Endoscopic ultrasonography in gastroenterology. Igaku shoin, Tokyo 1998, str. 96–105.
95. *Awad SS, Colletti L, Mulholland M et al.* Multimodality staging optimizes resectability in patients with pancreatic and ampullary tumors. Br J Surg. 1999;86:189–193.
96. *Skalicky M, Dajćman D, Hojs R.* Effect of cholecistectomy for gallstones on the surface of the papilla of Vater of the common bile duct. Eur J Gastroenterol. 2002;14:399–404.
97. *Tio TL, Tytgat GN, Cikot RJ et al.* Ampullopancreatic carcinoma: preoperative TNM classification with endosonography. Radiology. 1990;175: 455–461.
98. *Rosch T, Classen M.* Colorectal Carcinoma. U: Rosch T, Classen M. ur. Gastroenterologic Endosonography. Georg Thieme Verlag; l. izd., Stuttgart, New York 1992, str. 170–185.
99. *Tio TL, Coene PP, van Delden OM, Tytgat GN.* Colorectal carcinoma: Preoperative TNM classification with endosonography. Radiology 1991; 179:165–8.
100. *Kwok H, Bissett IP, Hill GL.* Preoperative staging of rectal cancer. Int J Colorectal Dis. 2000;15:9–14.
101. *Thaler W, Watzka S, Martin F i sur.* Preoperative staging of rectal cancer by endoluminal ultrasound vs. magnetic resonance imaging. Preliminary results of a prospective, comparative study. Dis Colon Rectum. 1994;37: 1189–93.
102. *Rifkin MD, Ehrlich SM, Marks G.* Staging of rectal carcinoma: Prospective comparison of endorectal US and CT. Radiology 1989;170:319–23.
103. *Harewood GC, Wiersema MJ, Nelson H i sur.* Assessment of the impact of endoscopic ultrasound with fine needle aspiration biopsy on the management of rectal cancer. Gastrointest Endosc 2001;5:AB181.
104. *Novell F, Pascual S, Viella P, Trias M.* Endorectal ultrasonography in the follow-up of rectal cancer. Is it a better way to detect early local recurrence? Int J Colorectal Dis 1997;12:78–81.
105. *Rotondano G, Esposito P, Pellecchia L i sur.* Early detection of locally recurrent rectal cancer by endosonography. Br J Radiol 1997;70:567–71.
106. *Tio TL, Mulder CJ, Wijers OB i sur.* Endosonography of peri-anal and peri-colorectal fistula and/or abscess in Crohn's disease. Gastrointest Endosc. 1990;36:331–4.
107. *Lunniss PJ, Barker PG, Sultan AH i sur.* Magnetic resonance imaging of fistula-in-ano. Dis Colon Rectum 1994;37:708–11.
108. *Hussain SM, Stoker J, Schouten WR i sur.* Fistula in ano: Endoanal sonography versus endoanal MR imaging in classification. Radiology 1996;200: 475–8.
109. *Orsoni P, Barthet M, Portier F i sur.* Prospective comparison of endosonography, magnetic resonance imaging and surgical findings in anorectal fistula and abscess complicating Crohn's disease. Br J Surg 1999; 86:360–5.
110. *Schwartz DA, Wiersema MJ, Dudiak KM i sur.* A comparison of endoscopic ultrasound, magnetic resonance imaging, and exam under anesthesia for evaluation of Crohn's perianal fistulas. Gastroenterology 2001; 121:1064–7.
111. *Wiersema MJ, Vilmann P, Giovannini M i sur.* Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy: Diagnostic accuracy and complication assessment. Gastroenterology 1997;112:1087–11.
112. *Fritscher-Ravens A, Sriram PV, Schroder S i sur.* Stromal tumor as a pitfal in EUS-guided fine-needle aspiration cytology. Gastrointest Endosc. 2000;51:746–9.
113. *Giovannini M, Monges G, Seitz JF i sur.* Distant lymph node metastases in esophageal cancer: impact of endoscopic ultrasound-guided biopsy. Endoscopy 1999;31:536–9.
114. *Fritscher-Ravens A, Sriram PV, Bobrowski C.* Mediastinal lymphadenopathy in patients with or without previous malignancy: EUS-FNA-based differential cytodiagnosis in 153 patients. Am J Gastroenterol 2000;95: 2278–81.
115. *Ribeiro A, Vazquez-Sequeiros E, Wiersema LM i sur.* EUS-guided fine-needle aspiration combined with flow cytometry and immunocytochemistry in the diagnosis of lymphoma. Gastrointest Endosc 2001;53:485–7.
116. *Suits J, Frazee R, Erickson RA.* Endoscopic ultrasound and fine needle aspiration for the evaluation of pancreatic masses. Arch Surg. 1999;134: 639–42.
117. *Voss M, Hammel P, Molas G i sur.* Value of endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of solid pancreatic masses. Gut 2000;46:244–7.
118. *Gress F, Gottlieb K, Sherman S, Lehman G.* Endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration biopsy of suspected pancreatic cancer. Ann Intern Med 2001;134:459.
119. *Brandwein SL, Farrell JJ, Centeno BA, Brugge WR.* Detection and tumor staging of malignancy in cystic, intraductal, and solid tumors of the pancreas by EUS. Gastrointest Endosc. 2001;53:722–5.
120. *Fritscher-Ravens A, Broering DC, Sriram PV i sur.* EUS-guided fine-needle aspiration cytodiagnosis of hilar cholangiocarcinoma: a case series. Gastrointest Endosc. 2000;52:534–40.
121. *Nguyen PT, Chang KJ.* EUS in the detection of ascites and EUS guided paracentesis. Gastrointest Endosc. 2001;54:336–9.
122. *Lahoti S, Catalano MF i sur.* Obliteration of esophageal varices using EUS-guided sclerotherapy with color Doppler. Gastrointest Endosc. 2000;51: 331–3.
123. *Howell DA, Elton E, Parsons WG.* Endoscopic management of pseudocysts of the pancreas. Gastrointest Endosc Clin N Am. 1998;8:143–162.
124. *Giovannini M, Pesenti C, Rolland AL i sur.* Endoscopic ultrasound-guided drainage of pancreatic pseudocysts or pancreatic abscesses using a therapeutic echo endoscope. Endoscopy 2001;33:473–7.
125. *Wiersema MJ, Wiersema LM.* Endosonography-guided celiac plexus neurolysis. Gastrointest Endosc 1996; 44:656–61.
126. *Hharada N, Wiersema MJ, Wiersema LM.* Endosonography-guided celiac plexus neurolysis. Gastrointest Endosc Clin N Am. 1997;7:237–45.
127. *Gress F, Schmitt C, Sherman S i sur.* A prospective randomized comparison of endoscopic ultrasound and computed tomography-guided celiac plexus block for managing chronic pancreatitis pain. Am J Gastroenterol. 1999;94:900–5.
128. *Chang KJ, Nguyen PT, Thompson JA i sur.* Phase I clinical trial of allogeneic mixed lymphocyte culture (cytoimplant) delivered by endoscopic ultrasound-guided fine-needle injection in patients with advanced pancreatic carcinoma. Cancer. 2000;88:1325–35.
129. *Giovannini M*, osobno priopćenje, 2002.

PREPORUKE ZA ZBRINJAVANJE BOLESNIKA S MOŽDANIM UDAROM
PRVI DIO: Organizacija skrbi za bolesnike s moždanim udarom, liječenje moždanog udara i neurorehabilitacija

RECOMMENDATIONS FOR STROKE MANAGEMENT
FIRST PART: Organization of stroke care, stroke treatment and neurorehabilitation

VIDA DEMARIN, ARIJANA LOVRENČIĆ-HUZJAN, VESNA ŠERIĆ, VESNA VARGEK-SOLTER, ZLATKO TRKANJEC, VLASTA VUKOVIĆ, VELIMIR LUPRET, MILJENKO KALOUSEK, DRAGO DESYO, DRAGUTIN KADOJIĆ, IVO LUŠIĆ, MARINKO DIKANOVIĆ, MARIJA VITAS*

Deskriptori: Moždani udar – dijagnostika, liječenje, rehabilitacija; Neurologija – organizacija; Radne smjernice; Hrvatska

Sažetak. Moždani je udar vodeći uzrok invaliditeta u modernom društvu. U razvijenim je zemljama na drugom ili trećem mjestu među uzrocima smrtnosti, a u Hrvatskoj je vodeći uzrok smrti. Stoga je moždani udar velik ne samo zdravstveni već i ekonomski problem. Podaci pokazuju da učestalost obolijevanja od moždanog udara u tranzicijskim zemljama raste, pa se sljedećih godina može očekivati prava epidemija moždanog udara. Hrvatsko društvo za neurovaskularne poremećaje Hrvatskoga liječničkog zbora i Hrvatsko društvo za prevenciju moždanog udara sastavili su preporuke za zbrinjavanje bolesnika s moždanim udarom. U prvom dijelu prikazane su preporuke o organizaciji skrbi za bolesnike s moždanim udarom, liječenju bolesnika s moždanim udarom i neurorehabilitaciji, a u drugom dijelu bit će prikazane preporuke za prevenciju moždanog udara.

Descriptors: Cerebrovascular accident – diagnosis, therapy, rehabilitation; Neurology – organization and administration; Practice guidelines; Croatia

Summary. Stroke is the leading cause of disability in modern society. In developed countries stroke is the second or the third cause of death, and in Croatia it is the leading cause of death. Therefore, stroke is not only a great medical, but also economic burden. Figures show that the incidence of stroke in transitional countries is increasing, so the epidemic of stroke could be expected in the forthcoming years. The Croatian Society for Neurovascular Disorders of the Croatian Medical Association and the Croatian Stroke Society wrote the recommendations for stroke management. The first part presents the recommendations for organization of stroke care, stroke treatment and neurorehabilitation, and the second part will present the recommendations for prevention of stroke.

Liječ Vjesn 2003;125:200–212

Moždani udar (MU) vodeći je uzrok invaliditeta u modernom društvu.[1,2] U razvijenim zemljama MU je na drugome mjestu među uzrocima smrtnosti,[1,2] a u Hrvatskoj vodeći uzrok smrti.[3] Zahvaljujući promjeni načina života i smanjenju faktora rizika, boljem zbrinjavanju bolesnika s moždanim udarom, incidencija moždanog udara u razvijenim zemljama se smanjila, a mortalitet je reduciran.[1–4] Ipak liječenje bolesnika s moždanim udarom daleko je od zadovoljavajućega. U zadnjem desetljeću MU konačno je priznat kao hitno stanje u medicini.[5,6]

Nadalje, liječenje moždanog udara, primarna i sekundarna prevencija te rehabilitacija na specijaliziranim odjelima, pokazali su se kao učinkovite metode.[7–13]

Prošlih godina objavljeno je nekoliko preporuka za liječenje moždanog udara.[6,14–25] Ovim pregledom prikazuju se prihvaćene terapijske strategije u liječenju bolesnika s moždanim udarom i daje se ocjena onih koje se tek razvijaju.

Na tablici 1. skupno su prikazane razine dokaza (levels of evidence) temeljem kojih su procijenjene pojedine preporuke.

Organizacija skrbi za bolesnike s moždanim udarom

Moždani udar kao hitno stanje

Uspješna skrb bolesnika s moždanim udarom počinje prepoznavanjem MU kao hitnog medicinskog stanja kao što je infarkt miokarda. Najbolji način da se omogući rana skrb bolesnika s moždanim udarom jest da se odmah pozove hitna medicinska pomoć i bolesnik transportira u zdravstvenu ustanovu sa specijaliziranim odjelima za pružanje adekvatne medicinske skrbi bolesnicima s moždnim udarom – stroke units, Jedinice za moždani udar (JMU). Unatoč visokoj stopi mortaliteta i morbiditeta od moždanog udara mnogi bolesnici i njihovi bližnji ne prepoznaju simptome inzulta niti važnost hitnog medicinskog liječenja bolesnika s MU. Različiti faktori utječu na kasno upućivanje bolesnika u bolnicu, a najčešći su: neprepoznavanje MU od strane bolesnika ili njegove obitelji, neodlučnost da se zatraži hitna medicinska pomoć, netočna dijagnoza koju postavi hitna medicinska služba, kao i činjenica da je moždani udar rangiran relativno nisko na ljestvici hitnih medicinskih stanja u hitnoj medicinskoj službi i među obiteljskim liječnicima.

* **Klinika za neurologiju, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«, Referentni centar za neurovaskularne poremećaje Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske** (prof. dr. sc. Vida Demarin, dr. med.; dr. sc. Arijana Lovrenčić-Huzjan, dr. med.; doc. dr. sc. Vesna Šerić, dr. med.; prim. dr. sc. Vesna Vargek-Solter, dr. med.; doc. dr. sc. Zlatko Trkanjec, dr. med.; mr. sc. Vlasta Vuković, dr. med.), **Klinika za neurokirurgiju, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«, Referentni centar za cerebrovaskularnu kirurgiju Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske** (prim. dr. sc. Velimir Lupret, dr. med.), **Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«** (prof. dr. sc. Miljenko Kalousek, dr. med.), **Odjel za vaskularnu kirurgiju, Klinika za kirurgiju, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«** (prof. dr. sc. Drago DeSyo, dr. med.), **Klinika za neurologiju, Klinička bolnica Osijek** (doc. dr. sc. Dragutin Kadojić, dr. med.), **Klinika za neurologiju, Klinička bolnica Split** (doc. dr. sc. Ivo Lušić, dr. med.), **Odjel za neurologiju, Opća bolnica »Dr. J. Benčević«, Slavonski Brod** (mr. sc. Marinko Dikanović, dr. med.), **Odjel za neurologiju, Opća bolnica Karlovac** (Marija Vitas, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. V. Demarin, Klinika za neurologiju, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«, Referentni centar za neurovaskularne poremećaje Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske, Vinogradska 29, 10000 Zagreb

Primljeno 7. siječnja 2002., prihvaćeno 21. ožujka 2002.

Tablica – Table 1. *Razine dokaza / Levels of evidence*

Razina I: Visoka razina dokaza Level I: High level of evidence	Izvor a: primarni krajnji cilj randomiziranih, dvostruko slijepih studija s dovoljno velikim brojem ispitanika Source a: primary endpoint from randomized, double-blind study with sufficient sample size Izvor b: kvalitetna metaanaliza izvrsnih randomiziranih studija Source b: properly performed metaanalysis of qualitatively outstanding randomized trials
Razina II: Srednja razina dokaza Level II: intermediate level of evidence	Izvor a: randomizirane, neslijepe studije / Source a: randomized, non-blind studies Izvor b: mali randomizirani pokusi / Source b: small randomized trials Izvor c: predefinirani sekundarni krajnji ciljevi velikih randomiziranih studija Source c: predefined secondary endpoints of large randomized trials
Razina III: Niska razina dokaza Level III: low level of evidence	Izvor a: prospektivne studije slučajeva s kontrolnom skupinom Source a: a prospective case series with concurrent or historical control Izvor b: *post hoc* analize randomiziranih studija / Source b: *post hoc* analyses of randomized trials
Razina IV: Neodređena razina dokaza Level IV: Undetermined level of evidence	Izvor a: male serije slučajeva bez kontrole, prikazi bolesnika Source a: small case series without control, case reports Izvor b: općenito slaganje stručnjaka bez obzira na nedostatak znanstvenih dokaza iz kontroliranih studija Source b: general agreement despite the lack of scientific evidence from controlled trials

Ove činjenice naglašavaju važnost programa kontinuirane edukacije.

Prvi stupanj edukacije uključuje edukaciju stanovništva.[26] Mnogi bolesnici i članovi njihovih obitelji ne prepoznaju znakove moždanog udara. Uključivanje javnosti u program trajne edukacije, kako bi se prepoznali rani simptomi i znakovi moždanog udara najvažniji je prioritet u programu medicinske edukacije i može se postići putem medija. Javnost mora biti upoznata bar s dvije važne činjenice: prvo – da je moždani udar stanje koje se može liječiti i drugo – da postoji potreba da se bolesnik s MU hitno transportira u Jedinicu za moždani udar (JMU).

Drugi stupanj edukacije uključuje liječnike. Primarni kontakt s liječnikom opće medicine može usporiti i spriječiti ranu primjenu adekvatne terapije.[27] Programe preventivne i akutne neurološke edukacije treba uključiti u dodiplomski studij. Za diplomirane liječnike treba omogućiti trajno informiranje i edukaciju s pomoću publikacija i smjernica za liječenje pacijenata od moždanog udara. Dokaze o djelotvornosti treba aktivno usmjeravati upotrebom mnogostrukih strategija pristupa kao što su mišljenja eksperata, akademska objašnjenja, kompjutorski podsjetnici, kampanje u medijima ili provođenje provjera liječnika o poznavanju problema.[27] Takve kampanje trebale bi dovesti do bolje profesionalne edukacije i motiviranosti cijelog osoblja uključenog u zbrinjavanje bolesnika s moždanim udarom od liječnika hitne medicinske pomoći, sestara, liječnika opće prakse, liječnika obiteljske medicine, neurologa, specijalista interne medicine, gerontologa, fizijatara i fizioterapeuta. Medicinsko osoblje treba znati prepoznati akutne simptome i znakove ishemijskog MU i učinkovito zbrinjavati rane komplikacije moždanog udara. Timovi hitne medicinske pomoći moraju znati obaviti ciljani neurološki pregled koji uključuje procjenu stupnja svijesti, prisutnost fokalnih slabosti, postojanje epileptičke aktivnosti te prisutnost afazije i ostalih kognitivnih ispada. Nadalje, trebaju znati skupiti bitne podatke kao što su: točan početak pojave simptoma, promjene stanja, postojanje faktora rizika. Također moraju biti upoznati s postupcima koje trebaju i koje ne smiju učiniti u akutnom zbrinjavanju bolesnika s MU. Vrlo je važno da timovi hitne medicinske službe shvate da su oni vrlo vrijedni i kompetentni u pružanju akutne medicinske skrbi bolesnicima s MU.

Prijam bolesnika

Za optimalno akutno zbrinjavanje bolesnika s MU od iznimne je važnosti hitno uputiti bolesnika u bolnicu koja je najbolje opremljena za pružanje takve skrbi.

Bolesnici s moždanim udarom trebaju biti upućeni u specijalizirane centre kao što su jedinice za moždani udar (JMU).[28] Minimalni uvjeti koje JMU treba ispunjavati jesu: 24-satna mogućnost CT obrade, nadzor neurologa, ostalih liječnika uključenih u zbrinjavanje bolesnika s MU i ostalog specijaliziranog osoblja, kao i pridržavanje propisanih preporuka. JMU ne mogu biti izdvojene, one mogu uspješno djelovati ako im je osigurano upućivanje bolesnika i dobra mreža rehabilitacije te suradnja s liječnicima primarne prakse u primarnoj i sekundarnoj prevenciji.

JMU imaju povoljan učinak na sve bolesnike s MU, a odjeli intenzivne skrbi imaju povoljan učinak na pojedine podgrupe pacijenata.[20] Trijaža je nužna i preporučuju je Stroke Council of AHA, The American College of Physicians i European Ad Hoc Consensus Group.[15,16]

Jedinice za moždani udar (JMU)

Skrb pacijenata s moždanim udarom trebala bi se provoditi u jedinicama za moždani udar (JMU). JMU smanjuju mortalitet za 18%, a za 29% smanjuju mortalitet i ovisnosti o tuđoj pomoći.[8] Bolesnici zbrinuti u JMU imali su 25% manju smrtnost u usporedbi s bolesnicima liječenim na drugim odjelima. (Razina I). U velikom norveškom randomiziranom istraživanju o liječenju bolesnika s akutnim i subakutnim moždanim udarom u JMU[29] mortalitet je smanjen za 46% u usporedbi s bolesnicima liječenim na općim odjelima.

JMU se osniva kao bolnički odjel ili dio bolničkog odjela koji isključivo ili gotovo isključivo zbrinjava bolesnike s MU. Osoblje i multidisciplinarni pristup zbrinjavanju bolesnika s moždanim udarom karakteriziraju JMU. Osnovne struke koje trebaju biti zastupljene u timu jesu: liječnici, medicinske sestre, fizioterapeut, radni terapeut, logoped i socijalni radnik. Optimalna veličina JMU glede broja kreveta još nije utvrđena. JMU s mali brojem kreveta[8] također su dokazano djelotvorne.

Svi tipovi bolesnika s MU profitiraju tijekom liječenja i rehabilitacije u JMU: muškarci i žene, mlađi i stariji, a nema razlike ni u težini moždanog udara.[8]

Postoji nekoliko tipova JMU:

1. Akutna JMU – prima bolesnike s akutnim MU i nastavlja rano liječenje tijekom nekoliko dana, obično manje od jednog tjedna.
2. Kombinirana akutna i rehabilitacijska JMU – prima akutne bolesnike i nastavlja rano liječenje i rehabilitaciju tijekom nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci ako je to potrebno.
3. Rehabilitacijska JMU – prima bolesnike 1–2 tjedna nakon MU i nastavlja liječenje i rehabilitaciju nekoliko tjedana ili mjeseci ako je to potrebno.
4. Mobilni tim za moždni udar (MTMU) – MTMU nudi zbrinjavanje bolesnika s moždanim udarom na različitim odjelima. Takvi su timovi obično organizirani u bolnicama gdje ne postoje JMU.

Od svih nabrojenih samo kombinirana akutna i rehabilitacijska JMU i rehabilitacijska JMU pokazale su se učinkovite u smanjenju mortaliteta i nastanka tjelesnog oštećenja.[28,30]

Preporuke

1. Svi bolesnici s moždanim udarom trebaju biti liječeni u specijaliziranim jedinicama za moždani udar (Razina I)
2. Moždani je udar hitno medicinsko stanje koje zahtijeva edukaciju javnosti, hitan prijam i liječenje pacijenata u specijaliziranim ustanovama, za što treba imati razvijenu mrežu jedinica za moždani udar (Razina I)
3. Ako se dogodi moždani udar, potrebno je odmah pozvati hitnu medicinsku službu. Bolesnika treba što hitnije transportirati u kvalificiranu ustanovu. (Razina I)

Zbrinjavanje bolesnika u hitnoj službi

Nužno je istodobno procijeniti vitalne i neurološke funkcije i pravodobno početi liječenje stanja opasnih za život. »Terapijski prozor« je kratak, što čini vrijeme izrazito važnim za prognozu. Ne treba posebno naglašavati važnost točnog utvrđivanja vrste moždanog udara cjelovitim kliničkim i neurološkim pregledom kombiniranim s dijagnostičkim pretragama. To je razlog da se bolesnik s moždanim udarom liječi kao hitan slučaj, čak i ako bolesnik ima blage simptome.[16,31–33] Vrlo je važna rana procjena podtipova moždanog udara temeljena na kliničkom i neurološkom pregledu te na interpretaciji dijagnostičkih pretraga.[34]

Kad bolesnik stigne u bolnicu, problemi nisu riješeni, zastoj je i dalje moguć zbog:

– nedostatka neuroimaging dijagnostičkih metoda
– politike prijma u bolnici koja zahtijeva smještaj pacijenata na općim odjelima
– stajališta prema kojem je moždani udar niske hitnosti
– nedostatka terapijskih mogućnosti za liječenje MU
– nedostatka neurologa i/ili ostalog specijaliziranog osoblja za zbrinjavanje bolesnika s moždanim udarom u hitnoj medicinskoj službi

Kako bi se osiguralo standardno zbrinjavanje bolesnika s moždanim udarom, moraju postojati striktni protokoli. Neke vrijednosti treba individualizirati kao što su krvni tlak i GUK. Ponajprije treba se pridržavati ABC protokola (airway, breathing, circulation) i monitorirati saturaciju O_2 u arterijskoj krvi ili primjenom pulsnog oksimetra ili određivanjem acido-baznog statusa. Čim je to moguće, treba uspostaviti i osigurati intravenski put i uzeti uzorke krvi za KKS, biokemijske pretrage i koagulogram. Nakon toga potrebno je učiniti ciljani specijalistički pregled.

Pitanja na koja treba odgovoriti pri ranoj obradi bolesnika s moždanim udarom jesu:[34,35]

– Je li bolesnik vitalno ugrožen?
– Koliko je vremena prošlo od početka simptoma do dolaska u bolnicu?
– Je li povišen intrakranijalni tlak?
– Postoje li popratne teže bolesti?
– Kakva je prognoza?

Hitne dijagnostičke pretrage

Hitne dijagnostičke pretrage izvode se ponajprije radi razlikovanja različitih tipova moždanog udara (ishemijski, hemoragijski, subarahnoidalno krvarenje), ili da se isključe druge bolesti mozga (tumori). To je nužno da se stekne uvid u uzrok ishemije mozga (srčana ili karotidna bolest, faktori rizika) kako bi se osigurao temelj za monitoriranje fizioloških funkcija bolesnika s MU i kako bi se otkrile popratne bolesti ili komplikacije moždanog udara koje mogu utjecati na prognozu.

Kompjutorizirana tomografija (CT)

Kompjutorizirana tomografija (CT) najvažnija je početna dijagnostička pretraga za dijagnozu intracerebralnog krvarenja i razlikovanje cerebralnog infarkta od ostalih lezija koje mogu uzrokovati žarišne neurološke znakove (infekcije mozga, tumori mozga, kontuzije, epiduralni/subduralni hematomi itd.). CT znakovi rane ishemije mogu se otkriti dva sata nakon nastanka inzulta,[36] ali se mogu razviti i kasnije.

Katkad je moguće vizualizirati ugrušak u arteriji (hiperdenzitet u zahvaćenoj arteriji) ili okluziju, što može otkriti uzrok moždanog udara.[15] Rane promjene kao što su edem, hipodenzitet ili nejasni prikaz normalnih struktura moguće je pronaći u 50–60% pacijenata s ishemijskim moždanim udarom koji su obrađeni u akutnoj fazi bolesti.[37] Prisutnost tih promjena može upućivati na ozbiljnost ishemije. Ti su znakovi povezani s lošim ishodom bolesti i mogu pretkazivati razvoj hemoragijske transformacije.[36]

Magnetska rezonancija
[Magnetic resonance imaging (MRI)]

MRI je još osjetljivija dijagnostička metoda, ali još nije standardna dijagnostička metoda u obradi bolesnika s moždanim udarom u većini centara. Moderne MRI-tehnike kao što su difuzijska i perfuzijska MRI i magnetska angiografija (MRA – magnetic resonance angiography) zahtijevaju velika sredstva i trenutno nisu dostupne u Hrvatskoj.

Analiza cerebrospinalnog likvora

Lumbalna punkcija i analiza cerebrospinalnog likvora može katkad biti potrebna kod dvojbenih nalaza CT-a ili u bolesnika s vaskulitisom. Analiza likvora korisna je u razlikovanju subarahnoidalnog krvarenja od infekcije, može koristiti i u dijagnozi SAH-a ako je nalaz CT-a negativan.[38,39] U centrima koji ne posjeduju CT treba izračunati Allenov zbroj koji ima 90%-tnu točnost u identifikaciji hemoragije.[40]

Ostali hitni testovi

Elektrokardiogram

Svim bolesnicima s MU treba učiniti EKG zbog postojanja visoke incidencije srčanih bolesti u pacijenata s moždanim udarom. MU i akutni infarkt miokarda mogu se pojaviti istodobno. Hemisferalni MU može uzrokovati disritmije i popuštanje srca. Disritmije su često uzroci embolijskoga moždanog udara.

Ultrazvuk

Nekoliko tipova ultrazvučne opreme može se rabiti u dijagnostici moždanog udara.[41–44] Prikaz u B-modu pokazuje morfologiju ekstrakranijalnih krvnih žila, dok se doplerske metode ultrazvuka mogu upotrijebiti da se prikaže protok krvi. Dupleks i kolorni dupleks aparati kombiniraju obje mogućnosti prikaza. Transkranijalni dopler (TCD) primjenjuje se za ispitivanje cirkulacije kroz intrakranijalne krvne žile koje su nepristupačne ostalim metodama ispitivanja,[41,45] a mogu i pospješiti medikamentnu terapiju.[46]

Ultrazvučna dijagnostika vrlo je učinkovita jer iskusnog ispitivača može upozoriti na uzrok nastanka moždanog udara kao što su okluzija karotide, stenoza srednje moždane arterije ili vertebrobazilarnih arterija, stenoza intrakranijalnih i ekstrakranijalnih arterija te disekcija ekstrakranijalne arterije u nekim slučajevima.[47–52] Ultrazvuk može dodatno upozoriti na uzrok MU (detekcija embolusa[53] ili vizualizacija aneurizme ili arte-

riovenske malformacije – AVM[54]). Kod bolesnika sa SAH-om od iznimne je važnosti primjena ultrazvuka u detekciji i monitoriranju vazospazma[55] te praćenju učinka terapije.[56]

Ostale ultrazvučne metode uključuju transtorakalnu i transezofagealnu ehokardiografiju za screening kardiogenih embolusa, ali se te dijagnostičke metode obično ne primjenjuju u hitnoj službi. Ipak, pokazalo se korisnim provesti navedene pretrage u prva 24 sata nakon početka moždanog udara.

Laboratorijski testovi

Laboratorijski testovi uključuju kompletnu krvnu sliku, faktore koagulacije, elektrolitski status, testove jetrene i bubrežne funkcije i biljege (markere) infarkta (enzimi).

Preporuke

1. CT je najvažnija dijagnostička metoda u bolesnika sa suspektnim moždanim udarom (Razina II).
2. Rana procjena fizioloških funkcija, biokemijske i hematološke pretrage i procjena srčane funkcije preporučuju se u zbrinjavanju bolesnika s moždanim udarom. Također treba učiniti EKG, pulsnu oksimetriju i rendgensku snimku srca i pluća (Razina II).
3. Ultrazvuk ekstrakranijalnih i intrakranijalnih krvnih žila, moderne MRI-tehnike, ultrazvuk srca te specifične hematološke i serološke pretrage za otkrivanje neuobičajenih uzroka moždanog udara trebalo bi učiniti što ranije, ali to ne smije odgoditi specifično liječenje (Razina II).

Liječenje akutnoga moždanog udara

Može se reći da postoje tri razine liječenja MU. Prvu čine opće mjere liječenja kojima se nastoji djelovati na poremećaje koji su uzrokovali MU i koje je potrebno hitno tretirati. Drugu razinu čini specifična terapija koja je usmjerena prema samim elementima patogeneze MU. Djeluje se na rekanalizaciju okludirane krvne žile ili neuroprotekciju koja je usmjerena protiv mehanizama nastanka neuralnog oštećenja nakon cerebralne ishemije. Kod hemoragičnog MU treba odrediti mehanizam nastanka krvarenja i eventualno pristupiti kirurškom zahvatu. Treća razina liječenja akutnog MU je liječenje komplikacija koje su nastale kao posljedica MU. Komplikacije možemo podijeliti u komplikacije neurološkog podrijetla (sekundarno krvarenje, spaciokompresivni edem, epileptički napadi) te komplikacije koje nisu neposredno povezane s MU (infekcije, dekubitus, ulceracije, duboka venska tromboza ili plućna embolija).[7]

Praćenje vitalnih funkcija

Praćenje vitalnih funkcija i neurološkog statusa obavlja se redovitim provjerama stanja bolesnika. Od vitalnih funkcija osobito je važno kontrolirati krvni tlak, puls, tjelesnu temperaturu, acido-bazni status i GUK. Neurološki status procjenjuje se objektivno primjenom neuroloških skala kao što su NIH-Stroke Scale, Scandinavian Stroke Scale, Glasgow Coma Scale i druge. Kod nekih bolesnika potrebno je provesti dodatna testiranja. On-line EKG monitoring preporučuje se provoditi kod bolesnika s popratnom bolesti srca, aritmijama i nestabilnim krvnim tlakom. Praćenje akcije srca provodi se EKG monitorom ili kliničkom procjenom. Najčešće je dovoljno standardno praćenje krvnog tlaka, ali prema potrebi rabe se automatski tlakomjeri ili mobilni aparati za 24-satno mjerenje krvnog tlaka. Respiratorna funkcija procjenjuje se pulsnom oksimetrijom i acido-baznim statusom krvi. Katkad je od neprocjenjive važnosti u specijaliziranim jedinicama odrediti centralni venski tlak kroz centralni venski kateter. Istim kateterom ujedno se može dobiti informacija o intravaskularnom volumenu, kardijalnoj funkciji i funkciji venskog sustava.

Opće mjere liječenja bolesnika s MU

Za prognozu bolesti nije uvijek presudna neurološka bolest, već popratne bolesti koje su prisutne kod gotovo svih bolesnika. Stoga je »opće liječenje« temelj u ranom zbrinjavanju bolesnika s MU.[16,20,24,32] Ono uključuje praćenje respiratorne i kardijalne funkcije, krvnog tlaka, liječenje povišenog intrakranijalnog tlaka, praćenje i korekciju metaboličkih parametara, nadoknadu tekućina. Ove mjere obuhvaćaju i liječenje epileptičkih napada, profilaksu duboke venske tromboze i plućne embolije, kontrolu infekcija, osobito aspiracijske pneumonije i prevenciju nastanka dekubitusa.

Opće mjere liječenja bolesnika s MU jednako se primjenjuju u specijaliziranim jedinicama kao i na općim bolničkim odjelima. Međutim pokazalo se da je prognoza bolesnika liječenih u jedinicama za liječenje MU bolja kada se odmah poduzmu rane terapijske mjere.

Održavanje respiracije i zaštita dišnih putova

Normalna respiratorna funkcija i adekvatna oksigenacija krvi nužna je u liječenju MU, primarno radi očuvanja metaboličkih procesa u graničnoj zoni infarkta, tzv. penumbri. Međutim, još nema podataka prospektivnih kliničkih studija koji bi potvrđivali tu tvrdnju. Oksigenacija krvi može se poboljšati primjenom 2–4 L O_2/min putem nosnog katetera. U bolesnika s epileptičkim napadima nakon hemisfernog ili hemoragičnog inzulta može doći do opstrukcije dišnih putova. Kod bolesnika s kroničnom opstruktivnom bolesti pluća može doći do egzacerbacije plućne disfunkcije. Ventilacija može biti posebno kompromitirana tijekom sna.

Rana endotrahealna intubacija preporučuje se u slučaju nepravilnosti disanja. Do njih mogu dovesti sljedeći oblici MU: opsežni vertebrobazilarni i hemisferični infarkt, opsežno intrakranijalno krvarenje te nesvjesni bolesnik kod kojeg je povećan rizik od aspiracijske pneumonije. Intubirani bolesnici imaju bolju prognozu; jednogodišnja stopa preživljavanja iznosi gotovo trećinu.[57,58] Prije intubacije treba procijeniti ishod bolesnika, uzeti u obzir popratne životno opasne bolesti te dobiti pismeni pristanak obitelji bolesnika.

Kardijalna skrb

Aritmije mogu nastupiti kao komplikacije moždanog udara. U akutnoj fazi MU u EKG-u mogu se pojaviti značajne promjene u ST-segmentu i T-valu i tako oponašati sliku ishemije miokarda.[59] Također srčani enzimi mogu biti povišeni u bolesnika s akutnim MU.[60] Svakom bolesniku s MU treba pri prijmu u bolnicu napraviti EKG.

Međutim ne smiju se svi kardijalni fenomeni nakon moždane ishemije tumačiti kao sekundarni, jer se u bolesnika s MU može istodobno pojaviti i infarkt miokarda koji se klinički ne mora manifestirati.

Glavni je cilj liječenju MU održati normalni udarni volumen srca kako bi se održao normalni krvni tlak i srčani ritam. Centralni venski tlak treba održavati otprilike na 8–10 cmH_2O. Praćenje centralnoga venskog tlaka je važno u prevenciji hipovolemije ili hipervolemije. Važno je održavati stabilni intravaskularni volumen. Dobutamin je inotropni agens, prednost mu je da povećava udarni volumen srca bez većeg utjecaja na krvni tlak i puls. Dopamin je koristan u bolesnika s hipotenzijom i zatajenjem bubrega. Povećanje udarnog volumena je bitno jer može poboljšati cerebralnu perfuziju u područjima s oštećenim mehanizmom moždane autoregulacije zbog cerebralne ishemije.

Srčani ritam treba normalizirati lijekovima, kardioverzijom ili s pomoću elektrostimulatora u suradnji sa specijalistima interne medicine ili kardiolozima.

Regulacija krvnog tlaka

Praćenje i liječenje krvnog tlaka od neprocjenjive je važnosti. Mnogi bolesnici s akutnim infarktima imaju povišeni krvni tlak. U bolesnika s uznapredovalom karotidnom stenozom moždana perfuzija ovisi o blagoj hipertenziji. U području infarkta moždana autoregulacija može biti oštećena tako da protok u području penumbre postaje pasivno ovisan o srednjem arterijskom tlaku. Treba izbjegavati pad arterijskog tlaka ako je potrebno održavati odgovarajući cerebralni perfuzijski tlak. U bolesnika s već postojećom hipertenzijom ciljne vrijednosti održavanja sistoličkog tlaka su 180 mmHg, a dijastoličkog 100–105 mmHg. Kod ostalih bolesnika poželjna je blaga hipertenzija (160–180/90–100 mmHg). Ekstremno visoke vrijednosti krvnog tlaka trebaju se liječiti. Sistoličke vrijednosti iznad 220 mmHg ili dijastoličke iznad 120 mmHg indikacija su za rano medikamentno liječenje. Snižavanje krvnog tlaka ne smije biti preagresivno (tablica 2).

Tablica 2. *Antihipertenzivna terapija u akutnom ishemijskom moždanom udaru*
Table 2. *Antihypertensive treatment in acute ischemic stroke*

Sistolički RR<220 mmHg Systolic BP<220 mmHg Dijastolički RR<120 mmHg Diastolic BP<120 mmHg	Ne liječiti Do not treat
Sistolički RR blago povišen nakon dva uzastopna mjerenja u razmaku od 15 minuta Systolic BP slightly increased when measured 15 min. apart Dijastolički RR>120 mmHg Diastolic BP>120 mmHg	nitroglicerin 5 mg iv. ili 10 mg po. Nitroglycerin 5 mg IV or 10 mg po natrijev nitroprusid 1–2 mg iv. (rijetko potreban) Sodium nitroprusside 1–2 mg IV (rarely needed)
Sistolički RR<220 mmHg Systolic BP<220 mmHg Dijastolički RR 110–120 mmHg ili obje takve vrijednosti u uzastopnom mjerenju Diastolic BP 110–120 mmHg or both when measured repeatedly	nifedipin 10 mg sl* Nifedipine 10 mg sl* kaptopril 6,25–12,5 mg po. Captopril 6.25–12.5 mg po labetalol 5–20 mg iv.** Labetalol 5–20 mg IV** klonidin 0,15–0,3 mg iv. ili sc. Clonidine 0.15–0.3 mg IV or sc urapidil 10–50 mg iv. i nakon toga 4–8 mg/h iv. Urapidil 10–50 mg IV followed by 4–8 mg/h IV dihidralazin 5 mg iv. i metoprolol 10 mg iv. Dihydralazine 5 mg IV and metoprolol 10 mg IV

* Nifedipin može uzrokovati izrazito brz pad tlaka
Nifedipine may cause an overly rapid decline of BP

** Izbjegavati u bolesnika s astmom, popuštanjem srca, težim poremećajima provođenja i bradikardijom / Avoid in patients with asthma, cardiac failure, severe conduction abnormalities and bradycardia

Postoji svega nekoliko dodatnih indikacija za neodgodivu antihipertenzivnu terapiju u prvom satu nakon početka nastanka simptoma. Liječenje može biti pogodno u tretiranju akutne srčane ishemije (iako ekstremno sniženje tlaka može biti pogubno u pacijenata s AIM, popuštanjem srca, akutnim zatajenjem bubrega ili akutnom hipertenzivnom encefalopatijom). Neishemijski uzroci inzulta, kao npr. SAH ili intracerebralni hematom također su indikacija za antihipertenzivno liječenje.

Peroralna primjena nifedipina, još često rabljenog u Europi i Hrvatskoj (zbog nedostatka iv. preparata), može imati pretjeran i prebrz učinak te se više ne preporučuje. Umjesto nifedipina može se rabiti kaptopril (6,25–12,5 mg) ili labetalol (10 mg). Sve češće se rabi intravenski preparat urapidila. Katkad se preporučuje upotreba natrijeva nitroprusida usprkos velikim nuspojavama kao što su refleksna tahikardija i koronarna ishemija.[19]

Regulacija GUK-a

Mnogi bolesnici s MU su i dijabetičari. Šećerna bolest se katkad otkrije tek nakon razvoja ishemijskog infarkta. I hipoglikemija i hiperglikemija mogu imati neželjene učinke na bolesnike s povišenim intrakranijalnim tlakom. Razinu GUK-a treba održavati između 7,8–10 mmol/L.[61] Zbog toga je katkad nužna primjena inzulina. Kod vrijednosti GUK≥10 mmol/L potrebno je trenutno liječenje inzulinom. Bolesnicima s MU ne smiju se davati otopine ugljikohidrata bez nalaza GUK-a. Hipoglikemija može oponašati akutni ishemijski infarkt i mora se odmah korigirati infuzijom 10–20%-tne glukoze, po mogućnosti centralnim venskim putem.

Održavanje tjelesne temperature

Povišena tjelesna temperatura negativno utječe na ishod moždanog udara.[62,63] Infekcija je rizični čimbenik za nastanak MU, a u mnogih se bolesnika nakon MU razvije infekcija.[64] Povišena tjelesna temperatura povećava veličinu infarkta zbog pospješenja metaboličkih procesa i povećane produkcije toksičnih aminokiselina. Stoga, povišenu temperaturu (>37°C) treba snižavati iako ne postoje prospektivni podaci koji bi to potvrdili. Antipiretici (paracetamol) i rana primjena antibiotika preporučuju se u slučaju razvitka bakterijske infekcije.

Održavanje ravnoteže tekućina i elektrolita

Poremećaji elektrolita česti su u hemoragičnom MU i SAH-u. Kod ishemijskog MU takvi su poremećaji rijetki. Održavanje ravnoteže volumena tekućina i statusa elektrolita važno je da bi se izbjeglo smanjenje volumena plazme, povišenje hematokrita i poremećaj reoloških svojstava krvi. Potrebna je dnevna kontrola elektrolita i prema potrebi treba ih korigirati. Nekontrolirana nadoknada volumena može povećati moždani edem ili dovesti do plućnog edema i zatajenja srca. Za početnu nadoknadu tekućina preporučuje se intravenski pristup. Ako treba nadoknaditi veći volumen ili se radi o otopinama visoke osmolalnosti, preporučuje se postavljanje centralnoga venskog katetera.

Preporuke

1. Praćenje neurološkog statusa i vitalnih funkcija (Razina III).
2. Praćenje i korekcija GUK-a i tjelesne temperature (Razina III).
3. Praćenje i korekcija elektrolita (Razina III).
4. Osigurati dišni put i oksigenaciju bolesnika s teškim akutnim MU (Razina III)
5. Ne liječiti hipertenziju u pacijenata s ishemičkim MU, osim u slučaju kritično povišenih vrijednosti krvnog tlaka (Razina III).

Specifično liječenje ishemijskoga moždanog udara

Trombolitičko liječenje

Primjena trombolitičke terapije rekombinantnim tkivnim aktivatorom plazminogena (rt-PA), u dozi od 0,9 mg/kg tjelesne težine kod bolesnika s ishemijskim MU tri sata nakon početka simptoma značajno poboljšava ishod MU.[65] Postoje dokazi da trombolitička terapija može biti djelotvorna i šest sati nakon početka MU, ali samo u pažljivo odabranih bolesnika.[13] U Europi postoji sumnja o odnosu rizika i koristi trombolize, što sprečava neke centre da aktivno promoviraju taj način liječenja.

Potrebna je pažljiva priprema prije davanja intravenske rt-PA bolesnicima s teškim MU (NIH skala >22) i opsežnih znakova ranog infarkta.[66] U centrima gdje se provodi trombolitičko liječenje, rt-PA se smije primijeniti samo ako je MU dijagnosticirao liječnik s iskustvom. CT mozga treba opisati liječnik koji ima iskustva u identificiranju većih ranih znakova infarkta čija je prisutnost kontraindikacija za iv. trombolizu (tablica 3). Trombolitičko se liječenje ne smije provoditi ako nije osigurana pomoćna hitna služba i uvjeti za hitno zbrinjavanje krvarenja. Zbog visokog rizika od krvarenja i mogućega smrtnog ishoda tijekom trombolitičke terapije, prije početka liječenja treba upoznati bolesnika i užu obitelj o prednostima i rizicima rt-PA. Pri provođenju trombolitičke terapije prijeko je potrebno prepoznati rane znakove infarkta i čvrsto se pridržavati kriterija za isključivanje (tablica 4).

Intravenska primjena streptokinaze nikako se ne preporučuje zbog neprihvatljivog rizika od krvarenja i posljedičnog smrtnog ishoda.[36,67–69]

Intraarterijska trombolitička terapija prourokinazom povezana je s boljim ishodom. Može se provoditi samo u specijaliziranim centrima zbog potrebe superselektivne angiografije.[70]

Intraarterijsko liječenje urokinazom ili rt-PA dalo je dobre rezultate kod akutne bazilarne okluzije.[71,72] Provodi se u odabranim centrima, a zbog malog broja bolesnika s bazilarnom okluzijom nisu provođena randomizirana istraživanja.

Tablica 3. *Kontraindikacije za trombolitičku terapiju primjenom rt-PA*
Table 3. *Contraindications for rt-PA thrombolytic treatment*

1. CT mozga sa znakovima intrakranijalnog krvarenja Brain CT signs of intracranial hemorrhage
2. CT ili MR mozga sa znakovima akutnog MU Brain CT or MR signs of acute stroke
3. Mali (NIHSS<4) ili veliki (NIHSS>22) neurološki deficit ili brza regresija simptoma / Small (NIHSS<4) or large (NIHSS>22) neurological deficit or quick symptom regression
4. Klinički znakovi SAH-a, ali s negativnim nalazom CT mozga Clinical evidence of SAH, but brain CT negative
5. Intrakranijalno krvarenje, arteriovenska malformacija, aneurizma ili tumor mozga u anamnezi / Clinical evidence of SAH, but brain CT negative
6. MU ili trauma glave u zadnja 3 mjeseca Stroke or head trauma within 3 months
7. Sistolički RR>185 mmHg ili dijastolički >110 mmHg Systolic BP<185 mmHg or Diastolic >110 mmHg
8. Kateterizacija arterije na mjestu koje nije dostupno kompresiji ili lumbalna punkcija u zadnjih tjedan dana / Arterial catheterization at the site that is not compressible or lumbar puncture within a week
9. Operacija ili teža trauma u zadnja dva tjedna Operation or major injury within two weeks
10. Gastrointestinalno krvarenje ili krvarenje urinarnog trakta u zadnja tri tjedna Gastrointestinal bleeding or urinary tract bleeding within three weeks
11. Trombocitopenija >100 000 / Thrombocytes >100 000
12. APTV iznad kontrolnih vrijednosti kao posljedica terapije heparinom u zadnjih 48 sati / APTT over the control values due to heparin treatment within 48 hours
13. Terapija oralnim antikoagulansima, PV>15 ili INR>1,7 Oral anticoagulation treatment, PT>15 or INR>1.7
14. Napad padavice kao početna prezentacija MU Seizure as initial stroke presentation
15. Nivo glukoze <2,78 ili >22,2 mmol/L Glucose levels <2.78 or >22.2 mmol/l
16. Svježi infarkt miokarda, bakterijski endokarditis ili perikarditis Recent myocardial infarction, bacterial endocarditis or pericarditis
17. Trudnoća / Pregnancy

Tablica 4. *Indikacije za trombolitičku terapiju primjenom rt-PA*
Table 4. *Indications for thrombolytic treatment with rt-PA*

1. Ishemijski moždani udar / Ischemic stroke within 180 minutes
2. Učiniti NIHSS neurološkog deficita / NIHSS of neurological deficit
3. CT mozga bez znakova intrakranijalnog krvarenja CT brain scan without intracranial bleeding
4. Dob>18 godina / Age>18 years

Defibrinacijski enzimi

Primjena defibrinacijskih enzima (Ancord) pokazala je poboljšanje ishoda MU ako se primijeni unutar 3 sata od početka MU te se nastavi primjenjivati 5 dana.[73]

Preporuke za centre koji provode trombolizu

1. Intravenska primjena rt-PA (0,9 mg/kg; maks. 90 mg), od toga 10% u bolusu, nakon čega slijedi infuzija u trajanju od 60 minuta, preporučuje se unutar 3 sata od početka ishemijskog MU, pri tome se indikacije i kontraindikacije moraju striktno poštovati (tablica 3, 4) (Razina I).
2. Primjena iv. rt-PA kod akutnog ishemijskog MU u periodu od 3 do 6 sati nakon početka simptoma pokazala se uspješnom samo u određenih bolesnika (Razina I).
3. Tromboliza iv. rt-PA ne preporučuje se ako nije moguće točno odrediti vrijeme nastanka MU; zbog toga su isključeni bolesnici koji primijete simptome nakon buđenja (Razina I).
4. Tromboliza iv. streptokinazom opasna je i nije indicirana za terapiju bolesnika s ishemijskim MU (Razina I).
5. Tromboliza ostalim trombolitičkim iv. sredstvima ne preporučuje se zbog nedostatka podataka (Razina III).
6. Intraarterijsko trombolitičko liječenje prourokinazom unutar prvih 6 sati kod bolesnika s akutnom okluzijom M1 segmenta srednje moždane arterije značajno poboljšava ishod bolesti (Razina I).
7. Akutna bazilarna okluzija može se liječiti intraarterijskom trombolizom samo u specijaliziranim centrima (Razina IV).
8. Primjena Ancorda unutar 3 sata od početka simptoma značajno poboljšava ishod akutnog ishemijskog MU (Razina I).

Inhibitori agregacije trombocita

Dvije velike randomizirane, neslijepe, intervencijske studije[9,74] pokazale su da primjena ASK unutar 48 sati nakon početka MU minimalno, ali statistički značajno smanjuje stopu mortaliteta i recidiva MU. Do sada nije jasno je li pozitivni učinak ASK djelovanje na sam infarkt ili na prevenciju recidiva. Nedavna metaanaliza[75] pokazala je da promptnu upotrebu ASK treba rutinski provoditi u svih bolesnika sa suspektnim ishemičkim MU (čak i kada CT nije dostupan), poglavito radi smanjenja rizika od ranog recidiva.

Rano antikoagulantno liječenje

Iako se kod akutnog ishemijskog MU često provodi rano liječenje heparinom, nije dokazano ukupno poboljšanje ishoda bolesti zbog visokih stopa hemoragičkih komplikacija. Ni jedno ispitivanje zadnjih godina nije dokazalo utjecaj heparina na ishod moždanog udara niti na smanjenje recidiva.[76] U sistemskoj metaanalizi[77] analizirana je i primjena niskomolekularnih heparina i heparinoida (LMWHs). LMWHs smanjuju broj venskih tromboembolija u bolesnika s akutnim ishemijskim MU i povećavaju rizik od ekstrakranijalnog krvarenja. Primijećeno je neznačajno smanjenje smrtnosti i onesposobljenosti i neznačajno povećanje težine slučajeva, kao i simptomatskih intrakranijalnih krvarenja. Prema prihvaćenom dogovoru, heparinska se terapija ne bi trebala rutinski primjenjivati u bolesnika s ishemijskim MU. Većina istraživača se slaže da heparin treba primjenjivati samo u određenih bolesnika (tablica 5). Kontraindikacije za heparinsku terapiju uključuju opsežne infarkte (>50% područja MCA), nekontroliranu arterij-

Tablica 5. *Indikacije za primjenu heparina nakon moždanog udara*
Table 5. *Indications for heparin treatment after stroke*

1. Moždani udar uzrokovan kardioembolizmom s visokim rizikom od reembolizacije (umjetni zalisci, fibrilacije atrija, infarkt miokarda s muralnim trombima, tromboza lijevog atrija) Stroke due to cardio-embolism with high risk of reembolisation (artificial valves, atrial fibrillation, MI with mural thrombi, left atrial thrombosis)
2. Koagulopatije kao što su nedostatak proteina C i S, otpornost na APC Coagulopathies such as protein C and S deficiency, APC-resistance
3. Simptomatska disekcija ekstrakranijalnih arterija Symptomatic dissection of extracranial arteries
4. Simptomatska ekstrakranijalna i intrakranijalna stenoza Symptomatic extracranial and intracranial stenosis
5. Simptomatska stenoza unutarnje karotidne arterije prije operacije Symptomatic internal carotid stenosis prior to operation
6. Krešendo TIA-e ili moždani udar u progresiji Crescendo TIAs or stroke in progression
7. Tromboza venskih sinusa / Sinus venous thrombosis

sku hipertenziju i uznapredovale mikrovaskularne promjene mozga.

Hemodilucija

Ne postoje dokazi o kliničkoj učinkovitosti hemodilucije. Odluku dodatno otežava i mogućnost povećanja moždanog edema.[58,78–80]

Neuroprotekcija

Ne postoje dokazi da neuroprotektivna sredstva utječu na ishod MU.[81,82] Nema preporuka o liječenju MU neuroprotektivnim sredstvima.

Preporuke

1. Nakon nastanka MU ne preporučuje se rutinska terapija heparinom, niskomolekularnim heparinom ili heparinoidima (Razina I).
2. U određenim slučajevima može se primijeniti puna doza heparina (tablica 5) (Razina IV).
3. ASK (100–300 mg na dan) može se primijeniti u svih bolesnika, čak i bez CT-a mozga (Razina I)
4. Hemodilucija se ne preporučuje u bolesnika s ishemijskim MU (Razina I).
5. Neuroprotektivna sredstva ne preporučuju se u bolesnika s ishemijskim MU (Razina I)

Specifično liječenje u hemoragičnom moždanom udaru

Intracerebralno krvarenje (ICH) klasično se manifestira iznenadnim žarišnim neurološkim deficitom koji napreduje tijekom minuta i sati, praćenim glavoboljom, mučninom, povraćanjem, suženjem stanja svijesti i povišenim krvnim tlakom. Rana progresija neurološkog deficita kod velikog broja bolesnika s ICH često nastaje zbog kontinuiranog krvarenja i povećanja intracerebralnog hematoma tijekom prvih nekoliko sati.[83]

Specifično liječenje usmjereno je na određivanje mehanizma krvarenja i na mogući kirurški zahvat. Uzrok krvarenja nastoji se odrediti prema lokalizaciji u mozgu (nakon CT obrade), prema prisutnosti strukturalnih abnormalnosti vidljivih nakon »brain imaging« metoda, prema pridruženim bolestima, npr. hipertenzija te dobi bolesnika. Intracerebralno krvarenje u putamenu, globusu palidusu, talamusu, unutarnjoj kapsuli, dubokoj periventrikularnoj bijeloj tvari, ponsu i cerebellumu, osobito u bolesnika s poznatom hipertenzijom, obično je povezano s hipertenzivnom mikroangiopatijom. Smatra se da, nasuprot tomu, lobarno krvarenje u starih osoba često nastaje zbog amiloidne angiopatije. Navedene pretpostavke ne moraju biti točne. Većina bolesnika s lobarnim krvarenjem ima hipertenziju. Neke vaskularne malformacije također mogu uzrokovati duboko lobarno krvarenje.

Ako postoji indikacija za angiografiju, vrijeme pretrage ovisi o kliničkoj procjeni stanja bolesnika, o stupnju hitnosti prema mišljenju neurokirurga, ako je potreban neurokirurški zahvat.

MRI i MRA, ako su dostupne, korisne su za otkrivanje strukturalnih abnormalnosti krvnih žila mozga kao što su malformacije i aneurizme.[83] MRI ne mora prikazati male aneurizme i krvožilne malformacije, ali je najbolja dijagnostička metoda za otkrivanje kavernoznih hemangioma. Angiografija je još uvijek zlatni standard u otkrivanju aneurizmi.

Preporuke

Angiografiju treba napraviti u bolesnika s nejasnim uzrokom krvarenja koji su kandidati za kirurški zahvat, osobito u mladih, normotenzivnih bolesnika koji su klinički stabilni (Razina IV).

1. Angiografija nije potrebna kod starijih hipertenzivnih bolesnika s krvarenjem u bazalnim ganglijima, talamusu, malom mozgu i moždanom deblu i kod bolesnika čiji CT nalaz ne pokazuje strukturalnu leziju. Većina starijih bolesnika s dubokim intracerebralnim krvarenjem umire ili ima tešku kliničku sliku te nisu kandidati za angiografiju (Razina IV).
2. Vrijeme izvođenja cerebralne angiografije ovisi o kliničkoj procjeni stanja bolesnika, o stupnju hitnosti prema mišljenju neurokirurga, ako je potreban neurokirurški zahvat (Razina IV).
3. MRI I MRA vrlo su korisne metode i u određenih bolesnika mogu ukloniti potrebu za kontrastnom pretragom – cerebralnom angiografijom. Indicirane su u detekciji kavernoznih malformacija u normotenzivnih bolesnika s lobarnim krvarenjem i urednim nalazima angiografije, ako su kandidati za kirurški zahvat (Razina IV).

Medikamentno liječenje

Provedena su četiri manja randomizirana istraživanja o medikamentnom liječenju kod ICH:[79,84–86] kortikosteroidi nasuprot placebu,[84,85] hemodilucija nasuprot najboljoj medikamentnoj terapiji,[79] glicerol nasuprot placebu.[86] Ni jedna od navedene četiri studije nije pokazala značajnu korist od ove tri vrste terapije. U studiji koja je ispitivala učinak kortikosteroida[84] bolesnici liječeni steroidima češće su obolijevali od infekcija nego bolesnici koji su primali placebo.

Preporuka

1. Kortikosteroidi se ne preporučuju zbog mogućih nuspojava i češće pojave sekundarnih infekcija (Razina II).

Vazospazam nakon subarahnoidalne hemoragije (SAH)

Cerebralni vazospazam je odgođeno sužavanje velikih arterija na bazi mozga nakon SAH-a; u području distalno od zahvaćene arterije često postoje radiografski i UZ dokazi o smanjenoj perfuziji.[43] Vazospazam ima tipičan tijek, s početkom 3–5 dana nakon krvarenja; najjači vazospazam očekuje se 5–14. dan, a postupno povlačenje tijekom 2–4 tjedna.[87] U gotovo polovini slučajeva vazospazam se manifestira pojavom odgođenoga neurološkog ishemijskog deficita koji može nestati ili pak progredirati do moždanog infarkta (s akutnim ili subakutnim razvojem fokalnih ili generaliziranih simptoma).[88] Incidencija vazospazma iznosi više od 50% sa simptomatskim vazospazmom u 32% bolesnika.[89] Zbog toga je TCD korisna metoda za detekciju vazospazma i određivanje vremena angiografije.

Liječenje vazospazma

1. Nimodipin se preporučuje kako bi se poboljšao loš ishod povezan s vazospazmom, a komplikacije i nuspojave lijeka su minimalne (Razina I).[90,91] Ostali antagonisti kalcija, dani oralno ili intravenski nisu od dokazane koristi (Razina I).[92,93]
2. Održavanje hipertenzije, hipervolemije i hemodilucije preporučuje se u prevenciji i liječnju ishemijskih komplikacija nastalih zbog vazospazma (Razina III).[94,95]
3. Intracisternalna fibrinoliza, antioksidansi i protuupalna sredstva nemaju dokazanu vrijednost (Razina III).[96]
4. Transluminalna angioplastika preporučuje se za liječenje vazospazma u pacijenata kod kojih konvencionalna terapija nije imala učinka (Razina IV).[97,98]

Hiponatremija

Incidencija nastanka hiponatremije nakon SAH-a iznosi 10–34%. Obično se razvija nekoliko dana nakon krvarenja (3–15 dana nakon SAH-a) i učestalija je u pacijenata s težom kliničkom slikom.[99] Hiponatremija vjerojatno nastaje zbog nedovoljnog lučenja antidiuretskog hormona te snizuje razinu svijesti, dovodi do mišićne slabosti, epileptičkih napada ili kome. Dehidracija udružena s hipotenzijom povećava rizik od nastanka vazospazma.[100] Iako se incidencija hiponatremije nije promijenila nakon davanja velikih volumena tekućine ili fludrokortizona,[101] hiponatremija u MU je preblagog stupnja da bi dovela do pojave simptoma. Zbog toga agresivne mjere korekcije hiponatremije nisu opravdane, osobito ako dovode do smanjenja volumena.

Preporuke

1. Liječenje hiponatremije nakon SAH-a treba provoditi intravaskularnom primjenom izotoničnih otopina kako bi se spriječilo smanjenje volumena (Razina III).
2. Hipotonične otopine treba izbjegavati jer mogu pogoršati hiponatremiju; restrikcija unosa tekućine ne smije se provoditi kao mjera liječenja hiponatremije (Razina IV).

Kirurško liječenje

Liječenje hematoma

Idealno kirurško liječenje sastojalo bi se od maksimalne evakuacije krvnog ugruška što prije i sa što manjom traumom mozga od samog zahvata. Ako je moguće, kirurškim zahvatom treba ukloniti i uzrok ICH kao što su arteriovenske malformacije te spriječiti komplikacije krvarenja poput hidrocefalusa i kompresivnog učinka krvnog ugruška. Još je uvijek kontroverzno što i kada operirati zbog nedostatka podataka randomiziranih kliničkih studija. Za sada postoji prihvaćen dogovor temeljen na dokazima iz poznatih istraživanja.[22]

Preporuke

1. Kirurško liječenje nije potrebno kod bolesnika s malim intracerebralnim krvarenjem (<10 cm^3) i minimalnim neurološkim deficitom (Razina II)
2. Kirurško se liječenje ne provodi kod bolesnika sa GCS≤4 (Razina II). Ipak, navedeni bolesnici mogu biti kandidati za kirurški zahvat ako postoji simultano cerebelarno krvarenje unutar moždanog debla (Razina IV).
3. Kod bolesnika s cerebelarnim krvarenjem >3 cm, s neurološkim statusom u pogoršanju, s kompresijom moždanog debla i hidrocefalusom zbog ventrikularne opstrukcije treba što prije kirurški odstraniti ugrušak (Razina III).
4. Bolesnici s ICH koje je povezano s postojanjem strukturalne lezije (aneurizme, arteriovenske malformacije ili kavernozni hemangiom) mogu biti operirani ako je vaskularna lezija kirurški dostupna i ako imaju dobru prognozu (Razina IV).
5. Kirurško se liječenje provodi u mladih bolesnika s umjerenim ili opsežnim lobarnim krvarenjem koje se klinički pogoršava (Razina II).

Hidrocefalus

Etiologija povećanja ventrikularnog sustava nakon SAH-a najčešće je opstruktivni hidrocefalus zbog prisutnosti krvi u komorama. Akutni hidrocefalus (ventrikularno povećanje unutar 72 sata) uočeno je u 20–27% bolesnika nakon nastupa SAH-a, češće među bolesnicima lošijega kliničkog stanja. Ventrikulostoma je povezana s povećanom stopom recidiva krvarenja, a može se komplicirati s meningitisom/ventrikulitisom.[102,103] Kronična ventrikulomegalija pojavljuje se u 14–60% pacijenata do 30 dana nakon SAH-a.[104]

Preporuke

1. Ventrikulostoma se preporučuje u akutnom opstruktivnom hidrocefalusu iako može biti povezana s recidivom krvarenja i infekcijom (Razina IV).
2. Kronični komunikantni hidrocefalus često se pojavljuje nakon SAH-a pa se u simptomatskih bolesnika preporučuje privremena ili stalna cerebrospinalna drenaža (Razina IV).

Preporuke

Kirurško liječenje aneurizme

1. Kirurško »klemanje« vrata aneurizme preporučuje se učiniti nakon aneurizmatskog SAH-a, da se smanji stopa recidiva krvarenja (Razina III).[105]
2. Rani prijam u specijalizirane centre. Rana operacija smanjuje rizik od nastanka rekurentnog krvarenja nakon SAH-a i preporučuje se u bolesnika dobrog kliničkog stanja (Hunt i Hess 1 ili 2) s nekompliciranom aneurizmom. Kod ostalih preporučuje se učiniti rani ili odgođeni kirurški zahvat, ovisno o kliničkom stanju bolesnika (Razina II).[106,107]
3. Preporučuje se kirurška kompletna obliteracija aneurizme, jer kod parcijalno obrađene aneurizme postoji povećani rizik od ponovnog krvarenja (Razina IV).[108]

Mjere prevencije protiv ponovnog krvarenja nakon SAH-a

1. U općem liječenju bolesnika sa SAH-om važna je regulacija krvnog tlaka i mirovanje, što se kombinira s ostalim mjerama prevencije (Razina I).[109]
2. Ligatura karotide nema određenog značenja u prevenciji recidiva krvarenja (Razina I).[110]
3. Primjena antifibrinolitičke terapije u određenim situacijama, npr. bolesnici s niskim rizikom od nastanka vazospazma i/ili zbog odgođenoga kirurškog zahvata (Razina I). Ipak, antifibrinolitička terapija povezana je s povećanom stopom moždane ishemije tako da nije pokazala učinkovitost u ukupnom ishodu. U budućnosti potrebne su studije za utvrđivanje učinkovitosti kombinacije antifibrinolitičke terapije i ostalih terapija za smanjenje vazospazma.[111]
4. Intraluminalni »coil« ili balon »coil« potpomaže trombozu aneurizme u većini slučajeva, iako dugotrajna okluzija još nije dokazana.[112]

Liječenje povišenog intrakranijalnog tlaka i edema mozga

Ishemijski edem mozga

Citotoksični edem mozga nastaje u prva 24–48 sati nakon ishemijskog infarkta. U mlađih bolesnika, edem mozga i povišeni intrakranijalni tlak moguće su glavne komplikacije te mogu dovesti do hernijacije moždanih struktura i do smrti.[113] Kod tih bolesnika obično dolazi brzo do pogoršanja stanja svijesti i razvoja znakova hernijacije 2–4 dana nakon početka simptoma. Ishod je bolesti u većine ovih pacijenata fatalan sa stopom mortaliteta 80% uz standardno liječenje.[113,114]

Medikamentna terapija

Osnovni pristup kod bolesnika s povišenim intrakranijalnim tlakom nakon MU uključuje položaj uzglavlja pod kutom od 30° i izbjegavanje okretanja bolesnika na stranu tijekom prva 24 sata. Stupanj sedacije mora se kontrolirati i prilagoditi koliko je nužno da se izbjegnu bol ili anksioznost. Tjelesna temperatura mora se normalizirati. Ako se pojave spaciokompresivni znakovi moždanog edema, prvi korak u osmoterapiji je intravenski manitol (25–50 mg svaka 3–6 sati). Ne smije se primjenjivati duže od dva dana ili u hitnim situacijama (npr., dekompenzirani povišeni intrakranijalni tlak). Manitol je osmotički diuretik koji se eliminira putem bubrega. Komplikacije koje se razvijaju u toku terapije manitolom jesu poremećaj elektrolita i hipovolemija. Osmolalnost plazme tijekom primjene manitola ne bi smjela prelaziti 330 mOsm/kg. Kratkotrajno povećanje osmolalnosti učinkovitije je u redukciji povišenog intrakranijalnog tlaka u usporedbi s kontinuirano visokom osmolalnosti. Osmoterapija je djelotvorna samo 48–72 sata. U nadoknadi tekućina treba izbjegavati hipotoničke otopine i otopine glukoze. Deksametazon i ostali kortikosteroidi nisu učinkoviti u liječenju moždanog edema nakon MU.

Intravenska primjena barbiturata može sniziti intrakranijalni tlak smanjenjem cerebralnog volumena krvi. Usporedni pad srednjeg arterijskog tlaka može dovesti do pada cerebralnoga perfuzijskog tlaka. Zbog toga efektivno liječenje barbituratima ovisi o pouzdanom on-line nadzoru intrakranijalnog tlaka i srednjeg arterijskog tlaka.[35]

Dekompresivno kirurško liječenje

Maligni infarkt srednje moždane arterije

Spaciokompresivni hemisferni infarkt, tzv. maligni infarkt srednje moždane arterije, ima visoku stopu mortaliteta i morbiditeta, čak i kod optimalnoga konzervativnog liječenja. Više od 80% tih pacijenata umire. U određenim slučajevima hemikraniektomija može biti spasonosna i poboljšati ishod.[113,114]

Cerebelarni infarkt

Cerebelarni teritorijalni infarkt ima dobar klinički tijek čak i bez agresivnog liječenja. Ipak, kod nekih spaciokompresivnih infarkta, komatozni bolesnici imaju stopu mortaliteta oko 80% ako se liječe konzervativno. Tako visoka stopa mortaliteta uvjetovana je razvojem okluzivnog hidrocefalusa ili direktne kompresije moždanog debla. U tih bolesnika dekompresija stražnje lubanjske jame ima bolje rezultate nego ventrikulostoma.[114,116] Navedeni podaci rezultati su liječenja manjih i srednje velikih skupina slučajeva, tako da su potrebni rezultati kontroliranih randomiziranih ispitivanja.

Preporuke

1. Osmoterapija se preporučuje u bolesnika s deteriorirajućom kliničkom slikom zbog povišenog intrakranijalnog tlaka, uključujući i bolesnike s hernijacijskim sindromom (Razina III).
2. Kirurška dekompresija i evakuacija opsežnog cerebelarnog MU koji komprimira moždano deblo je opravdana (Razina III).
3. Kirurška dekompresija i evakuacija opsežnog hemisfernog MU može spasiti život bolesnika. Nakon navedenog zahvata bolesnici mogu imati rezidualni neurološki deficit koji im ipak omogućuje samostalan život u zajednici (Razina III).

Hemoragijski edem mozga

Osmoterapija

Prva linija obrane je osmoterapija, međutim nije opravdana profilaktička primjena. Manitol 20% (0,25–0,5 g/kg svaka 4 sata) primjenjuje se u bolesnika s tipom B krivulje intrakranijalnog tlaka, s progresivno rastućim vrijednostima intrakranijalnog tlaka ili s kliničkom deterioracijom zbog kompresivnog učinka. Zbog povratnog učinka manitol se ne smije primjenjivati duže od 5 dana. Kako bi se održao gradijent osmolalnosti, paralelno s osmoterapijom može se uvesti fursemid (10 mg, 2–8 sati). Tijekom osmoterapije, serumska osmolalnost treba se mjeriti dva puta na dan, ciljne vrijednosti iznose ≤310 mOsmol/L.

Hiperventilacija

Hipokapnija uzrokuje cerebralnu vazokonstrikciju. Smanjenje cerebralnoga krvnog protoka nastupa gotovo odmah, iako vrhunac sniženja intrakranijalnog tlaka može nastupiti tek 30 minuta nakon promjene pCO_2. Smanjenje pCO_2 na 35–30 mmHg, najbolje se postiže hiperventilacijom pri konstantnom respiratornom volumenu (12–14 ml/kg) te snižava povišeni intrakranijalni tlak za 25–30%, u većine bolesnika.

Miorelaksansi

Neuromuskularna paraliza u kombinaciji s adekvatnom sedacijom može smanjiti povišeni intrakranijalni tlak, prevenirajući porast intratorakalnog tlaka i venskog tlaka povezanog s kašljem, napinjanjem, sukcijom i »odbijanjem« respiratora (Razina III). Uglavnom se primjenjuju antidepolarizirajuća sredstva (vekuronij, pankuronij) sa slabim otpuštanjem histamina i učinkom na blokadu ganglija. Kod bolesnika s kritično povišenim intrakranijalnim tlakom treba dati premedikaciju mišićnim relaksansima u bolusu prije sukcije dišnih putova.

Sedacija

Mnogi bolesnici u stuporu ili deliriju su agitirani. Hiperaktivnost je opasna kod takvih bolesnika jer može dovesti do samoozljeđivanja ili povišenja intrakranijalnog tlaka. Preporučuje se razborita upotreba trankvilizatora, npr. benzodiazepini kratkog djelovanja ili propofol.[22] Dodatno, ako je potrebno, mogu se uvesti analgetici ili neuroleptici.

Preporuke

1. Osmoterapija manitolom primjenjuje se u bolesnika s pogoršanjem stanja svijesti zbog izraženog edema mozga (Razina IV).
2. Kortikosteroidi se ne primjenjuju jer su nuspojave izraženije nego pozitivni učinak (Razina II).
3. Hiperventilacija pri konstantnom respiratornom volumenu preporučuje se da bi se snizio povišeni intrakranijalni tlak (Razina III).
4. Kombinacija mišićnih relaksanata i sedativa primjenjuje se u snižavanju povišenog intrakranijalnog tlaka jer pre-

venira povišenje intratorakalnog i venskog tlaka povezano s kašljem, napinjanjem, sukcijom i »odbijanjem« respiratora (Razina III).

Prevencija i liječenje komplikacija moždanog udara

Aspiracijska pneumonija

Nastanak pneumonije jedan je od najvažnijih rizika u ranoj fazi nakon moždanog udara. Pneumonija je uzrok 15–25% smrtnih ishoda. Mogu nastati zbog aspiracije[117] ili su po podrijetlu hipostatske te nastaju zbog oslabljenog refleksa kašlja i imobilizacije. Stoga se bolesnicima sa suženom svijesti ili oslabljenim refleksom kašlja i gutanja mora uvesti hranjenje putem nazogastrične sonde kako bi se smanjio rizik od nastanka aspiracijske pneumonije. Hipostatska pneumonija može se spriječiti čestim promjenama položaja bolesnika u krevetu te respiratornom fizikalnom terapijom.

Infekcija urinarnog sustava

Urinarne infekcije mogu se razviti u ranoj fazi MU zbog urinarne retencije. Urinarna inkontinencija je česta komplikacija nakon MU te zahtijeva uvođenje trajnog urinarnog katetera. Intermitentna kateterizacija nije uvijek moguća u slučaju teškog MU, a može pridonijeti razvitku dekubitusa. Uvođenje suprapubičnog katetera nosi manji rizik od nastanka infekcije. Acidifikacija urina smanjuje razvoj infekcije. Ako se urinarna infekcija razvije, treba uvesti antibiotsku terapiju, ali profilaktičko uvođenje antibiotika se ne preporučuje.

Plućna embolija i duboka venska tromboza (DVT)

Plućna embolija uzrokuje 5% smrtnih ishoda nakon moždanog udara. Rana mobilizacija i supkutana primjena heparina ili niskomolekularnog heparina može reducirati rizik od nastanka duboke venske tromboze i plućne embolije. No, heparinska terapija, s druge strane, dovodi do povećanja broja sekundarnih krvarenja.[72] Međutim, ipak se preporučuje profilaksa niskim supkutanim dozama heparina (7 500–10 000 IU svakih 12 sati) kod nepokretnih bolesnika s MU. Tahipneja i bol osjetljivi su znakovi plućne embolije. Svakodnevno se moraju pregledavati donji ekstremiteti kako bi se rano otkrili znakovi DVT-a. Fizikalna terapija i nošenje elastičnih čarapa provode se u prevenciji nastanka tromboze.

Dekubitus

Za prevenciju razvitka dekubitusa korisno je često okretanje nepokretnih bolesnika. Koža inkontinentnih bolesnika mora se održavati suhom. Kod visokorizičnih bolesnika preporučuje se uporaba vodenih ili zračnih ležajeva. Ako dekubitus ne reagira na konzervativnu, treba uvesti antibiotsku terapiju tijekom nekoliko dana a koja prethodi kirurškoj obradi dekubitusa – debridmanu.

Konvulzije

U akutnoj fazi MU mogu se pojaviti generalizirani ili parcijalni epileptički napadi. Terapija izbora jest diazepam (10–20 mg iv.) nakon kojeg se uvodi karbamazepin po.

Preporuke

1. Primjena heparina ili niskomolekularnog heparina preporučuje se nakon MU za nepokretne bolesnike kako bi se smanjio rizik od nastanka DVT-a i plućne embolije iako postoji rizik od nastanka intrakranijalnog krvarenja (Razina I).
2. Infekcije koje se razviju nakon MU treba liječiti antibioticima i antipireticima. Aspiracijsku pneumoniju treba prevenirati uvođenjem nazogastrične sonde (Razina III).
3. Rana mobilizacija bolesnika važna je u preveniranju brojnih komplikacija nakon MU: aspiracijske i hipostatske pneumonije, DVT-a i dekubitusa (Razina IV).
4. U opetovanim epileptičkim napadima preporučuje se antikonvulzivna terapija (Razina III).
5. Ne preporučuje se profilaktička antikonvulzivna terapija kod bolesnika sa svježim MU koji još nisu imali konvulzije (Razina IV).

Neurorehabilitacija bolesnika s moždanim udarom

Rana je rehabilitacija ključna u zbrinjavanju bolesnika s preboljelim MU. Bolesnici nakon preboljeloga moždanog udara vrlo često imaju teška oštećenja i funkcionalna ograničenja kretanja i percepcije. Kod više od 40% preživjelih od MU zaostane veća ili manja ovisnost o pomoći drugih osoba u obavljanju dnevnih aktivnosti, oko 25% bolesnika je trajno hospitalizirano, 10% ne može se samostalno kretati, a 66% više nije radno sposobno.[118] Neke studije pokazuju da rana fizikalna terapija uvelike poboljšava funkcionalni oporavak i smanjuje broj bolesnika ovisnih o tuđoj pomoći.[119] Glavni ciljevi rehabilitacije nakon MU su prevencija kontraktura i embolija, optimalno zbrinjavanje specifičnih medicinskih problema i osiguravanje psihološke pomoći i potpore bolesnicima i njihovim obiteljima.

Rana rehabilitacija

Aktivna rehabilitacija je potrebna gotovo polovini od ukupnog broja pacijenata koji su preboljeli moždani udar. Rehabilitaciju treba početi što je ranije moguće, čak i kod komatoznih pacijenata, kojima je vrlo korisno mijenjanje položaja tijela, pravilno pozicioniranje i održavanje opsega pokreta. To sve upućuje na veliku važnost ranog zbrinjavanja bolesnika s MU u bolnici, ne samo radi rane dijagnostike i terapije već i radi što ranijeg početka rehabilitacije. Intenzitet rehabilitacijskog programa ovisan je o statusu bolesnika te o stupnju njegove tjelesne nesposobnosti. Ako se radi o bolesniku koji nije pri svijesti, provodi se pasivna rehabilitacija, u svrhu sprečavanja nastanka kontraktura i boli u zglobovima te kako bi se bolesniku olakšalo razdoblje nakon naknadnog prestanka perioda imobilizacije i ponovnog uspostavljanja kretanja. Pasivnom rehabilitacijom također se uvelike sprečava mogućnost nastanka dekubitusa i pneumonije. Svi zglobovi na uzetoj strani tijela pasivno se razgibavaju punim opsegom kretnje nekoliko puta na dan (najmanje 3–4 puta na dan). Nakon preboljelog MU, rijetko je potrebna imobilizacija bolesnika u krevetu u trajanju duljem od 1 do 2 dana, osim u slučajevima težeg pogoršanja stanja svijesti. Prolongirana imobilizacija u krevetu i hemiplegija nose povećani rizik od nastanka duboke venske tromboze i plućne embolije. Nakon 2–3 dana, većina se pacijenata koji su pri svijesti može iz kreveta premjestiti u invalidska kolica tijekom većeg dijela dana.

Rehabilitacijski programi

Primjereno i rano predviđanje mogućega funkcionalnog oporavka bolesnika nakon preboljelog MU važno je radi planiranja otpusta bolesnika iz bolnice, prilagođavanja bolesnikova doma njegovim potrebama i osiguranja socijalne potpore te kako bi se utvrdili realni i dostižni ciljevi liječenja. Značajni prediktori funkcionalnog oporavka bolesnika nakon preboljelog MU jesu: utvrđivanje nesposobnosti kod prijma u bolnicu, održavanje ravnoteže kod sjedenja, težina paralize, urinarna inkontinencija, razina svijesti unutar 18 sati nakon pojave moždanog udara te dob bolesnika. Procjena stanja bolesnika obuhvaća utvrđivanje intelektualnog oštećenja, uključujući specifične kognitivne deficite, kao što su afazija, agnozija, apraksija,

stupanj motoričke slabosti te senzoričkog i vizualnog deficita. Ostali čimbenici koji utječu na bolesnikov odgovor na provedenu rehabilitaciju uključuju financijski teret koji mora podnijeti, mogućnost povratka na posao, sposobnost samostalnog obavljanja dnevnih aktivnosti, održanost seksualne funkcije i postojanje potrebe za tuđom pomoći.

Tim koji sudjeluje u provođenju rehabilitacije bolesnika s preboljelim MU trebao bi biti multidisciplinaran i uključivati: neurologa, medicinske sestre iskusne u tom području, fizioterapeuta školovanog za rehabilitaciju bolesnika s moždanim udarom, logopeda, neuropsihologa i socijalnog radnika. Nažalost, većina bolnica koje zbrinjavaju bolesnike s MU nema takav multidisciplinarni tim stručnjaka. Još ostaje nejasno koji dio cjelokupnog tima ima najveću ulogu u poboljšanju prognoze bolesnika. Od svih čimbenika, aktivno sudjelovanje obitelji bolesnika, specifična edukacija osoblja, rani početak terapije, kao i intenzitet terapije su najvažniji. Dokazano je na više nivoa da je ključni faktor koji utječe na rehabilitaciju bolesnika s MU intenzitet liječenja.[118–120] Važno je da različiti članovi tima koji sudjeluju u rehabilitacijskom programu svakodnevno prate i uoče promjenu bolesnikovih potreba. Bolesnici i članovi njihovih obitelji moraju biti uključeni u tim. Kako bi u timu mogli aktivno sudjelovati, valja ih poučiti osnovnim principima rehabilitacije MU. Bolesnicima bi trebalo omogućiti odlazak njihovu domu čim im to zdravstveno stanje dopusti, a ako im je potrebno dulje vrijeme rehabilitacije, trebalo bi ih premjestiti u ustanove koje su za to specijalizirane.

Do oporavka neuroloških deficita dolazi najbrže u prva tri mjeseca nakon nastanka MU, a to je ujedno i optimalno vrijeme za početak rehabilitacije. Ipak, aktivnu rehabilitaciju treba nastaviti toliko dugo koliko to zahtijeva stanje bolesnika, kao dio dugoročnog rehabilitacijskog programa. Takvi programi uključuju serije od 15 do 20 fizioterapeutskih tretmana, dva puta na godinu. Na taj se način održava status bolesnika postignut tijekom aktivnoga rehabilitacijskog programa. Ako dođe do pogoršanja u statusu, može se ponovno početi program aktivne rehabilitacije.

Rehabilitacijski programi ne mijenjaju neurološki deficit bolesnika, ali mogu puno pridonijeti njegovu osamostaljivanju. Najvažnija je činjenica da većina bolesnika nakon provedenoga rehabilitacijskog programa može u svom domu samostalno obavljati aktivnosti, bez potrebe za stalnom sestrinskom njegom, što je veoma važan čimbenik i na ekonomskom i – još važnije – na humanom planu.

Preporuke

1. Rehabilitaciju treba početi rano nakon moždanog udara (Razina I).
2. Svaki bolesnik mora proći evaluacijski program rehabilitacije (Razina III).
3. Rehabilitaciju provodi multidisciplinarni tim stručnjaka (Razina III).

LITERATURA

1. *Warlow CP.* Epidemiology of stroke. Lancet 1997;352(Suppl.III):1–4.
2. *Demarin V.* Stroke – Present state and perspectives. Editorial. Perodicum Biologorum, 1995;2:95–7.
3. Hrvatski zdravstvenostatistički ljetopis za 1999. godinu. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo: 2000.
4. *Bonita R, Broad JB, Beaglehole R.* Changes in stroke incidence and case-fatality in Auckland, New Zealand, 1981–1991. Lancet 1993;342:1470–3.
5. *Brainin M, Bornstein N, Boysen G, Demarin V.* Acute neurological stroke care in Europe: results of the European Stroke Care Inventory. Europ J Neurol 1999;7:5–10.
6. *Demarin V.* Emerging strategies in the prevention and diagnosis of stroke. Acta clin Croat 1997;36(Suppl):7–17.
7. *Demarin V, Lovrenčić-Huzjan A, Šerić V, Vargek-Solter V, Trkanjec Z, Vuković V, Lupret V, Kalousek M, De Syo D, Kadojić D, Dikanović M, Vitas M.* Recommendations for stroke management. Acta clin Croat 2001; 40:127–54.
8. *Langhorne P, Williams B, Gilcrist B.* Do stroke units save lives? Lancet 1993;342:395–8.
9. International Stroke Trial Collaborative Group: The International Stroke Trial (IST): A randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19,435 patients with acute ischaemic stroke. Lancet 1997; 349:1569–81.
10. The HOPE Investigators: Effects of an ACE inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med 2000;342:145–53.
11. *MacMahon S, Neal B.* Differences between blood-pressure-lowering drugs. Lancet 2000;356:352–3.
12. PROGRESS Collaborative Group: Randomised trial of perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke of transient ishaemic attack. Lancet 2001;358:1033–41.
13. National Institute of Neurological Disorders and Stroke: rt-PA Stroke Study Group (NINDS): Tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke. N Engl J Med 1995;333:1581–7.
14. *Demarin V i sur.* Priručnik iz neurologije. Demarin V. (ur.). Bjelovar: Prosvjeta d.d, Bjelovar, 1998.
15. *Aboderin I, Venables G,* for the PAN European Consensus Meeting on Stroke Management. Stroke management in Europe. J Intern Med 1996; 240:173–80.
16. *Adams H, Brott T, Crowell R, Furlan A et al.* Guidelines for the management of patients with acute ischaemic stroke. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. Stroke 1994;25:1901–14.
17. *Brainin M.* European Federation of Neurological Societies Task Force: Neurological acute stroke care: The role of European neurology. Eur J Neurol 1997;4:435–41.
18. *Biller J, Feinberg W, Castaldo J, Whittemore A et al.* Guidelines for carotid endarterectomy. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. Stroke 1998;97:501–9.
19. *Einhaupl K, Diener C, Hacke W, Hennerici M, Ringelstein B.* Behandlung des akuten ischämischen Insults. Dt Arztebl 1999;17:1123–30.
20. European Ad Hoc Consensus Group. European strategies for early intervention in stroke. Cerebrovasc Dis 1996;6:315–24.
21. *Feinberg W, Albers G, Barnett H, Biller J et al.* Guidelines for the management of transient ischaemic attacks. From the Ad Hoc Committee on Guidelines for the Management of Transient Ischaemic Attacks of the Stroke Council of the American Heart Association. Circulation 1994;89:2950–65.
22. *Broderick JP, Adams HP, Barsan W, Feinberg W et al.* Guidelines for the management of spontaneous intracerebral haemorrhage. A statement for healthcare professionals from a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. Stroke 1999;30:905–15.
23. *Hacke W, Kaste M, Skyhoj Olsen T, Orgogozo J-M, Bogousslavsky J.* European Stroke Initiative (EUSI) Recommendations for Stroke Management. The European Stroke Initiative Writing Committee. Europ J Neurol 2000; 7:607–23.
24. *Gorelick P, Sacco R, Smith D, Alberts M et al.* Prevention of first stroke: a review of guidelines and a multidisciplinary consensus statement from the National Stroke Association. JAMA 1999;281:1112–20.
25. WHO Task Force on Stroke and Other Cerebrovascular Disorders: Recommendations on stroke prevention, diagnosis and therapy. Report of the WHO Task Force on Stroke and Other Cerebrovascular Disorders. Stroke 1989; 20:1407–31.
26. *Holloway RG, Benesch C, Rush SR.* Stroke prevention: Narrowing the evidence-practice gap. Neurology 2000;54:1899–1906.
27. *Bogousslavsky J* (ed). Stroke prevention by the practitioner. Cerebrovasc Dis 1999;(Suppl 4):9.
28. Stroke Units Trialists Collaboration. A systematic review of the randomised trials of organised impatient (stroke unit) care after stroke. Br Med J 1997; 314:1151–9.
29. *Ronning O, Guldvog B.* Stroke units versus general medical wards. I. Twelve and eighteen-month survival. A randomised, controlled trial. Stroke 1998;29: 58–62.
30. *Indredavik B, Slordahl S, Bakke F, Roksetz R, Haheim L.* Stroke unit treatment: Long-term effects. Stroke 1997;28:1861–6.
31. *Hacke W, Stingele R, Steiner T, Schuchardt V, Schwab S.* Critical care of acute ischaemic stroke. Intensive Care Med 1995;21:856–62.
32. *Brott T, Reed RL.* Intensive care for acute stroke in the community hospital setting. Stroke 1989;20:694–7.
33. *Vargek-Solter V, Demarin V, Rundek T.* Prognostic evaluation of the acute stroke. Period Biolog, 1995;2:63–6.
34. *Hacke W.* Intensive care in acute stroke. Cerebrovasc Dis 1997;7(Suppl.3): 18–23.
35. *Saito I, Segawa H, Shiokawa Y, Taniguchi M, Tsusumi K.* Middle cerebral artery occlusion: Correlation of computed tomography and angiography with clinical outcome. Stroke 1987;18:863–8.
36. *von Kummer R, Allen K, Holle R, Bozzao L et al.* Acute stroke: Usefulness of early CT findings before thrombolytic therapy. Radiology 1997; 205:327–33.

37. *Alberts MJ, Lyden PD, Zivin JA et al.* Emergency brain resuscitation. Ann Intern Med 1995;122;622–7.
38. *Markus HS.* A prospective follow up of thunderclap headache mimicking subarachnoid haemorrhage. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1991;54: 1117–8.
39. *Wijdicks EFM, Kerkhoff H, Van Gijn J.* Long-term follow-up of 71 patients with thunderclap headache mimicking subarachoid haemorrhage. Lancet. 1988;2:68–70.
40. *Allen CMC.* Clinical diagnosis of the acute stroke syndrome. Q J Med 1984;208:515–23.
41. *Alexandrov AV, Demarin V.* Insonation techniques and diagnostic criteria for transcranial Doppler sonography. Acta clin Croat 1999;38:97–108.
42. *Hodek-Demarin V, Hudolin Vi, Đorđević V, Thaller N.* Liquid crystal thermography and Doppler-sonography in the prevention of Stroke. Medit J Soc Psychiatry 1980;2:123–9.
43. *Demarin V.* Doppler sonography in cerebrovascular disorders. U: Kurjak A. (ur). Ultrasound in Developing Countries. Textbook for Postgraduate Students. Zagreb: Mladost, 1986:621–42.
44. *Demarin V.* U: Barac B. (ur.) Neurologija. Zagreb: Naprijed, 1992.
45. *Babikian VL, Feldmann E, Wechsler LR, Newell DW et al.* Transcranial Doppler ultrasonography: Year 2000 update. J Neuroimaging 2000;10: 101–15.
46. *Alexandrov AV, Demchuk AM, Felberg RA, Christou I et al.* High rate of complete recanalization and dramatic clinical recovery during T-PA infusion when continuously monitored with 2-MHz transcranial Doppler monitoring. Stroke 2000;31:610–4.
47. *Podobnik-Šarkanji S, Demarin V, Rundek T, Lovrenčić-Huzjan A.* Risk factors for carotid artery atherosclerosis. Acta clin Croat 1995;34:145–55.
48. *Demarin V, Štikovac M, Thaller N.* (eds). Doppler sonografija krvnih žila. Zagreb: Školska knjiga 1990.
49. *Demarin V* (ed). Moždani krvotok – klinički pristup. Zagreb: Naprijed 1994.
50. *Lovrenčić-Huzjan A.* The role of ultrasound in diagnosing nonatherosclerotic vasculopathies of the nervous system. Acta clin Croat 1998;37 (suppl.1):68–72.
51. *Alexandrov AV, Demchuk AM, Wein TH, Grotta JC.* Yield of transcranial Doppler in acute cerebral ischaemia. Stroke 1999;30:1604–9.
52. *Lovrenčić-Huzjan A, Bosnar-Puretić M, Vuković V, Malić M, Thaller N, Demarin V.* Correlation of color Doppler of the carotid arteries and angiographic findings in patients with symptomatic carotid artery stenosis. Acta clin Croat 2000;39;215–20.
53. *Rundek T, Demarin V, Niederkorn K, Vuković V et al.* Prevalence of intracranial emboli signals in patients with carotid and cardiac disease. Acta clin Croat 1995;34:137–43.
54. *Demarin V, Rundek T, Huzjan A, Podobnik S.* The accuracy of TCCD in evaluation of cerebral AV malformations. J Neuroimaging 1995;5:82.
55. *Aaslid R, Huber P, Nornes H.* Evaluation of cerebrovascular spasm with transcranial Doppler ultrasound. J Neurosurg 1984;60:37–41.
56. *Zygmunt SC, Delgado-Zygmunt TJ.* The haemodynamic effect of transcranial Doppler. Guided high-dose nimodipine treatment in established vasospasm after subarachnoid haemorrhage. Acta Neurochir (Wien) 1995; 135:179–85.
57. *Grotta J, Pasteur W, Khwaja G, Hamel T, Hamel T, Fisher M, Ramirez A.* Elective intubation for neurologic deterioration after stroke. Neurology 1995;45:640–44.
58. Scandinavian Stroke Study Group. Multicenter trial of haemodilution in acute ischaemic stroke: results in the total patient population. Stroke 1987;18:691–9.
59. *Norris J.* Effect of cerebrovascular lesions on the heart. Neurol Clin 1983; 1:87–101.
60. *Kaste M, Somer H, Konttinen A.* Heart type creatine kinase isoenzyme (CK MB) in acute cerebral disorders. Br Heart J 1978;40:802–5.
61. *Wagner KR, Kleinholz M, de Courten-Myers GM, Myers RE.* Hyperglycaemic versus normoglycaemic stroke: Topography of brain metabolites, intracellular pH, and infarct size. J Cereb Blod Flow Metab 1992;12:213–22.
62. *Castillo J, Davalos A, Marrugat J, Noya M.* Timing for fever-related brain damage in acute ischaemic stroke. Stroke 1998;29:2455–60.
63. *Reith J, Jorgensen H, Pedersen P, Nakayama H, Raaschou H, Jeppesen L, Olsen T.* Body temperature in acute stroke: relation to stroke severity, infarct size, mortality and outcome. Lancet 1996;347:422–5.
64. *Grau A, Buggle F, Heindl S, Steichen-Wiehn C et al.* Recent infection as a risk factor for cerebrovascular ischaemia. Stroke 1995;26:373–9.
65. *Adams HP, Brott TG, Furlan AJ, Gomez CR, Grotta J, Helgason CM, Kwiatkowski T et al.* Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke: A supplement to the guidelines for the management of patients with acute ischaemic stroke. A statement for healthcare professionals from a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. Circulation 1996;94:1167–74.
66. *Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R et al.* Randomised double-blind placebo-controlled trials of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Lancet 1998;352:1245–51.
67. Multicenter Acute Stroke Trial – Italy (MAST-I) Group. Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. Lancet 1995;46:1509–14.
68. Multicenter Acute Stroke trial – European Study Group (MAST-E). Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischaemic stroke. New Engl J Med 1996;335:145–50.
69. *Donnan GA, Davis SM, Chambers BR, Gates PC et al.* Trials of streptokinase in severe acute ischaemic stroke. Lancet 1995;345:578–79.
70. *Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Schulz G.* PROACT II: Recombinant prourokinase (r-ProUK) in acute cerebral thromoembolisms. Initial Trial Results The PROACT II Investigators. Stroke 1999;30:234.
71. *Hacke W, Zeumer H, Ferbert A, Bruckmann H, Del Zoppo G.* Intra-arterial thrombolytic therapy improves outcome in patients with acute vertebrobasilar occlusive disease. Stroke 1988;19:1216–22.
72. *Brandt T, von Kummer R, Muller-Kupper W, Hacke W.* Thrombolytic therapy of acute basilar artery occlusion: variables affecting recanalization and outcome. Stroke 1996;27:875–81.
73. *Sherman D, for the STAT Writers Group.* Defibrinogenation with Viprinex (ancrod) for the treatment of acute, ischaemic stroke. Stroke 1999;30:234.
74. Chinese Acute Stroke Trial (CAST). Randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. Lancet 1999;349:1641–9.
75. *Chen ZM, Sandercock P, Pan HCH, Counsell C et al.* On behalf of the CAST and IST collaborative groups. Indications for early aspirin use in acute ischaemic stroke. A combined analysis of 40 000 randomised patients from the Chinese Acute Stroke Trial and the International Stroke Trial. Stroke 2000;31:1240–9.
76. *Swanson R.* Intravenous heparin for acute stroke. What can we learn from the megatrials? Neurology 1999;52:1746–50.
77. *Bath PHM, Iddenden R, Bath FJ.* A meta-analysis of randomised controlled trials. Stroke 2000;31:1770–8.
78. *Stand T.* Evaluation of long-term outcome and safety after haemodilution therapy in acute ischaemic stroke. Stroke 1992;23:657–62.
79. Italian Acute Stroke Study Group. Haemodilution in acute stroke. Results of the Italian haemodilution trial. Lancet 1988;8581:318–21.
80. The Haemodilution in Stroke Study Group. Hypervolemic haemodilution treatment of acute stroke. Results of a randomised multicenter trial using pentastarch. Stroke 1989;20:312–23.
81. The North American Glycine Antagonist in Neuroprotection (GAIN) Investigators. Phase II Studies of the Glycine Antagonist GV150526 in Acute Stroke: The North American Experience. Stroke 2000;31:358–65.
82. *Samsa GP, Matchar DB.* Have randomised controlled trials of neuroprotective drugs been underpowered? An illustration of three statistical principles. Stroke 2001;32:669–74.
83. *Brott T, Broderick J, Kothari R, Barsan W et al.* Early haemorrhage growth in patients with intracerebral haemorrhage. Stroke 1997;28:1–5.
84. *Poungvarin N, Bhoopat W, Viriyavejakul A, Rodprasert P et al.* Effect of dexamethasone in primary supratentorial intracerebral haemorrhage. N Engl J Med 1987;316:1229–33.
85. *Tellez H, Bauer R.* Dexamethasone as treatment in cerebrovascular disease, 1: a controlled study in intracerebral haemorrhage. Stroke 1973;4:541–6.
86. *Yu YL, Kumana CR, Lauder IJ, Cheung YK et al.* Treatment of acute cerebral haemorrhage with intravenous glycerol: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. Stroke 1992;23:967–71.
87. *Heros RC, Zervas NT, Varsos V.* Cerebral vasospasm after subarachnoidal haemorrhage: an update. Ann Neurol.1983;14:599–608.
88. *Kassell NF, Sasaki T, Colohan AR, Nazar G.* Cerebral vasospasm following aneurismal subarachnoid hemorrhage. Stroke 1985;16:562–72.
89. *Adams HP Jr, Kassell NF, Torner JC, Haley EC Jr.* Predicting cerebral ischaemia after aneurismal subarachnoid haemorrhage: influences and clinical condition, CT results, and antifibrinolytic therapy: a report of the Cooperative Aneurysm Study. Neurology 1987;37:1586–91.
90. *Petruk KC, West M, Mohr G, Weir BK et al.* Nimodipine treatment in poor grade aneurysm patients: results of a multicenter double-blind placebo-controlled trial. J Neurosurg 1988;68:505–17.
91. *Pickard JD, Murray GD, Illingworth R, Shaw MD et al.* Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoidal haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial. Br Med J 1989;298:636–42.
92. *Haley EC, Kassell NF, Torner JC.* A randomised controlled trial of high-dose intravenous nicardipine in aneurismal subarachnoid haemorrhage: a report of the Cooperative Aneurysm Study. J Neurosurg 1993;78:537–47.
93. *Haley EC, Kassell NF, Torner JC.* A randomised trial of nicardipine in subarachnoid haemorrhage: angiographic and transcranial Doppler ultrasound results: a report of the Cooperative Aneurysm Study. J Neurosurg 1993;78:548–53.
94. *Awad IA, Carter LP, Spetzler RF, Medina M, Williams FC Jr.* Clinical vasospasm after subarachnoid haemorrhage: response to hypervolemic haemodilution and arterial hypertension. Stroke 1987;18:365–72.
95. *Levy M, Gianotta S.* Cardiac performance indices during hypervolemic therapy for cerebral vasospasm. J Neurosurg 1991;75:27–31.
96. *Chyatte D, Fode NC, Nichols DA, Sundt TM Jr.* Preliminary report: effects of high dose methylprednisolon on delayed cerebral ischaemia in patients

at high risk for vasospasm after aneurismal subarachnoid haemorrhage. Neurosurgery 1987;21:157–60.
97. *Eskridge JM, Newell DW, Pendleton GA.* Transluminal angioplasty for treatment of vasospasm. Neurosurg Clin N Am 1990;1:387–99.
98. *Higashida RT, Halbach VV, Cahan LD, Brant-Zawadski M et al.* Transluminal angioplasty for treatment of intracranial arterial vasospasm. J Neurosurg 1989;71:648–53.
99. *Hasan D, Wijdicks EFM, Vermeulen M.* Hyponatremia is associated with cerebral ischaemia in patients with aneurismal subarachnoid haemorrhage. Ann Neurol 1990;27:106–8.
100. *Soloman RA, Post KD, McMurty JG.* Depression of circulating blood volume in patients after subarachnoidal haemorrhage: implications for the treatment of symptomatic vasospasm. Neurosurgery 1984;15:354–61.
101. *Wijdicks EFM, Vermeulen M, van Brummelen P, van Gijin J.* The effect of fludrocortisone acetate on plasma volume and natriuresis in patients with aneurismal subarachnoid haemorrhage. Clin Neurol Neurosurg 1988;90:209–14.
102. *Rajshekar V, Harbaugh RE.* Results of routine ventriculostomy with external ventricular drainage for acute hydrocephalus following subarachnoid haemorrhage. Acta Neurochir (Wien) 1992;115:8–14.
103. *Bogdahn U, Lau W, Hassel W, Gunreben G, Martens HG, Brawanski A.* Continuous-pressure controlled, external ventricular drainage for treatment of acute hydrocepahlus: evaluation of risk factors. Neurosurgery 1992;31:898–903.
104. *Black PM.* Hydrocephalus and vasospasm after subarachnoid haemorrhage from ruptured intracranial aneurysms. Neurosurgery 1986;18:12–6.
105. *Torner JC, Kassell NF, Wallace RB, Adams HP Jr.* Preoperative prognostic factors for rebleeding and survival in aneurysm patients receiving antifibrinolytic therapy: report of the Cooperative Aneurysm Study. Neurosurgery 1981;9:506–51.
106. *Kassell NF, Torner JC, Haley EC, Jane JA et al.* The International Cooperative Study on The Timing of Aneurysm Surgery, Part 1: Overall management results. J Neurosurg 1990;73:18–36.
107. *Kassell NF, Torner JC, Jane JA, Haley EC, Adams HP.* The International Cooperative Study on The Timing of Aneurysm Surgery, Part 2: Surgical results. J Neurosurg 1990;73:37–47.
108. *Todd NV, Tocher JL, Jones PA, Miller JD.* Outcome following aneurysm wrapping: a 10-year follow-up review of clipped and wrapped aneurysms. J Neurosurg 1989;70:841–46.
109. *Torner JC, Nibbelink DW, Burmeister LF.* Statistical comparisons of end results of a randomised treatment study. In: Sahs AL, Nibbelink DW, Torner JC (eds). Aneurismal Subarachnoidal Haemorrhage: Report of the Cooperative Study. Baltimore: Urban & Schwarzenberg; 1981:249–76.
110. *Taylor W, Miller JD, Todd NV.* Long-term outcome following anterior cerebral artery ligation for ruptured anterior communicating artery aneurysms. J Neurosurg 1991;74:51–4.
111. *Vermuelen M, Lindsay KW, Murray GD, Cheah F et al.* Antifibrinolytic treatment in subarachnoid haemorrhage. N Engl J Med 1984;311:432–7.
112. *Guglielmi G, Vinuela F, Duckwiler G, Dion J et al.* Endovascular treatment of posterior circulation aneurysms by electrothrombosis using electrically detachable coils. J Neurosurg 1992;77:515–24.
113. *Hacke W, Schwab S, Horn M, Spranger M, DeGEorgia M, von Kummer R.* Malignant middle cerebral artery territory infarction. Clinical course and prognostic signs. Arch Neurol 1996;53:309–15.
114. *Rieke K, Schwab S, Krieger D, von Kummer R, Aschoff A, Schuchardt V, Hacke W.* Decompressive surgery in space-occupying hemispheric infarction. Results of an open, prospective trial. Crit Care Med 1995;23: 1576–87.
115. *Schwab S, Schwarz S, Spranger M, Keller E, Betram M, Hacke W.* Moderate hypothermia in the treatment of patients with severe middle cerebral artery infarction. Stroke 1998;29:2461–6.
116. *Heros RC.* Surgical treatment of cerebellar infarction. Stroke 1992;23: 937–8.
117. *Horner J, Massey EW.* Silent aspiration following stroke. Neurology 1988;38:317–9.
118. *Wagenaar RC.* Effects of stroke rehabilitation. In: Kaufman T (ed.) Rehabilitation of the geriatric patient. New York: Churchill Livingstone, 2000;130–4.
119. *Kwakkel G, Wagenaar RC, Kollen B, Lankhorst GH.* Predicting disability in stroke: A critical review of the literature. Age and Ageing 1996; 25:479–89.
120. *Wagenaar RC, Meijer OG.* Effects of stroke rehabilitation (1 and 2): A critical review of the literature. J Rehabiltat Sci, 1991;4:61–73,96–108.

Vijesti
News

Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i KBC-a Zagreb svake godine redovito održava tečaj trajne izobrazbe liječnika *PEDIJATRIJA DANAS* iz aktualnih područja pedijatrije. Ovogodišnji 15. po redu tečaj održat će se s temom pod naslovom:

Adolescencija – aktualni problemi

Voditelji tečaja su prof. dr. sc. Ana Votava-Raić i prof. dr. sc. Miroslav Dumić. Tečaj će se održati *05. i 06. prosinca 2003. godine,* a mjesto održavanja je *predavaona Klinike za pedijatriju Šalata.*

Kotizacija iznosi 500,00 kn.

GLASNIK DRUŽTVA SLAVONSKIH LIEČNIKA, NAJSTARIJI MEDICINSKI ČASOPIS, GLASILO LIJEČNIČKE UDRUGE U HRVATSKOJ 1877–1878.

GLASNIK DRUŽTVA SLAVONSKIH LIEČNIKA, THE OLDEST MEDICAL JOURNAL, GAZETTE OF THE MEDICAL ASSOCIATION IN CROATIA 1877–1878

BISERKA BELICZA, ANTUN TUCAK*

Deskriptori: Periodičke publikacije – povijest; Medicinska društva – povijest; Povijest medicine 19. stoljeća; Hrvatska

Sažetak. Raspravljamo li o kronološkoj pojavnosti medicinskih časopisa kao službenih glasila liječničkih društava u ovome dijelu svijeta i Europe, tada je *Glasnik družtva slavonskih liečnika (Glasnik DSL)* prvi i najstariji medicinski časopis te vrste u Hrvatskoj, kojeg prvi broj nosi nadnevak 1. siječnja 1877, a posljednji 1. prosinca 1878. Riječ je o glasilu *Družtva slavonskih liečnika u Osieku* (DSL u Osieku), strukovnoga liječničkog društva osnovanog g. 1874. koje danas bilježi svoje djelovanje kao Hrvatski liječnički zbor – Podružnica Osijek (HLZ). Cilj nam je bio istražiti ključne odrednice njegove pojavnosti u kontekstu uloge i doprinosa slavonskih liječnika u promicanju i razvoju hrvatske medicinske književnosti, posebice medicinske periodike u 19. stoljeću. Zaključci do kojih smo došli temeljeni su na spoznajama stjecanim tijekom prethodnih studija o povijesti liječničkih društava i razvoju stručne medicinske periodike u Hrvatskoj i Slavoniji u 19. stoljeću te na povijesnoj građi i sačuvanoj dokumentaciji DSL-a u Osieku, HLZ-a u Zagrebu i *Glasnika DSL* od početka 1874. do konca 1878. godine. Osvijetljene su temeljne odrednice postanka i relativno kratkotrajnog opstanka mjesečnika *Glasnik DSL,* s naglaskom na: 1. zbivanja koja su prethodila njegovu izlaženju, uključujući inicijative liječnika iz Slavonije za razvijanje hrvatske medicinske terminologije, stručne medicinske publicistike, posebice medicinskih časopisa od sredine 19. st. do konca 1876. godine; 2. okolnosti koje su pratile izdavanje časopisa *Glasnik DSL* u razdoblju od 1. siječnja 1877. do konca 1878. godine; 3. zbivanja koja su pridonijela donošenju odluke o prekidu njegova izlaženja. Rezultati su predočeni u nekoliko zasebnih poglavlja koja pružaju nove znanstvene spoznaje o povijesti medicinskog časopisa *Glasnik DSL* i o ulozi slavonskih liječnika i *DSL u Osieku* u promicanju hrvatske medicinske terminologije i razvoju stručne medicinske književnosti od sredine 19. st. do konca 1878. godine. Danas u *Glasniku DSL* prepoznajemo prvijenac naše medicinske periodike kao najstarije znanstveno, stručno i strukovno glasilo liječničkog društva; jedinstveni izvor i građu za proučavanje povijesti hrvatskih medicinskih časopisa; povijest liječničkih društava; zdravstvenih prilika, uvjeta rada i težnja liječnika te stručnih i znanstvenih dometa u Hrvatskoj 19. st. Svaki je broj sam po sebi vrednota i bibliografska rijetkost, svi brojevi zajedno čine jedinstven spomenik hrvatske medicinske baštine, čija je dostupnost za nove naraštaje olakšana objavljivanjem reprint izdanja g. 1999.

Descriptors: Periodicals – history; Societies, medical – history; History of medicine, 19th cent.; Croatia

Summary. If we discuss chronological appearance of medical journals as official gazettes of medical associations in this part of the world and Europe, then *Glasnik družtva slavonskih liečnika (Glasnik DSL)* is the first and the oldest medical journal of this kind in Croatia, whose first number is dated January 1, 1877, and the last December 1, 1878. It is the gazette of the *Slavonian Medical Association in Osiek* (DSL in Osiek), a professional medical association founded in 1874, which today marks its activity as the Croatian Medical Association – Osijek Branch (HLZ). Our goal was to investigate the key determinants of its appearance in the context of the role and contribution of Slavonian physicians in the promotion and development of Croatian medical literature, particularly medical periodicals in the 19th century. The conclusions we reached are based on the knowledge acquired during previous investigations on the history of medical associations and development of professional medical periodicals in Croatia and Slavonia in the 19th century, and on the historical material and preserved documentation of DSL in Osiek, HLZ in Zagreb, and *Glasnik DSL* from the beginning of 1874 through 1878. Basic determinants of the appearance and relatively short duration of the monthly periodical *Glasnik DSL* are highlighted, with the emphasis on: 1) events preceding its publication, including initiatives of physicians in Slavonia for the development of Croatian medical terminology, professional medical publications, particularly medical journals from the middle of the 19th century through 1876; 2) circumstances accompanying the publication of the journal *Glasnik DSL* in the period from January 1, 1877 through 1878; 3) events contributing to making decision on discontinuation of its publishing. The results are presented in several separate chapters which offer new scientific knowledge about the history of the medical Journal *Glasnik DSL,* and about the role of Slavonian physicians and *DSL in Osiek* in the promotion of Croatian medical terminology and the development of professional medical literature from the middle of the 19th century through 1878. In *Glasnik DSL* we today recognize our first medical periodical as the oldest scientific and professional gazette of the medical association; the unique source and material for studying the history of Croatian medical journals; history of medical associations; health-related circumstances, conditions of work and striving of physicians, and professional and scientific scopes in Croatia in the 19th century. Each number is by itself a value and a bibilographic rarity, all numbers together represent a unique monument to Croatian medical heritage, whose availability for the new generations is facilitated by publishing the reprint issue in 1999.

Liječ Vjesn 2003;125:213–222

* **Medicinski fakultet Sveučilišta »J. J. Strossmayer« u Osijeku** (prof. dr. sc. Biserka Belicza, dr. med.; prof. dr. sc. Antun Tucak, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. B. Belicza, Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti, Zavod za povijest i filozofiju znanosti, Demetrova 18, 10000 Zagreb

Primljeno 30. srpnja 2002., prihvaćeno 3. listopada 2002.

Hrvatski liječnički zbor ove godine s pravom obilježava 125. obljetnicu svojeg glasila »Liječnički vjesnik« koji se, kada je riječ o Hrvatskoj, odlikuje najdužom tradicijom gotovo neprekinuta izlaženja.[1–3] No kada govorimo o kronološkoj pojavnosti medicinskih časopisa kao službena glasila liječničkih društava u ovom dijelu svijeta i Europe, tada ne smijemo smetnuti s uma povijesnu istinu da je *Glasnik družtva slavonskih liečnika* prvi i najstariji medicinski časopis te vrste u Hrvatskoj. Riječ je o glasilu Družtva slavonskih liečnika u Osieku, strukovnog liječničkog društva koje preko Hrvatskoga liječničkoga zbora – Podružnice Osijek bilježi svoje djelovanje sve do našeg vremena. Bilo bi netočno reći da je ova činjenica ostala neprepoznata u krugovima istraživača i dijelu naše stručne javnosti. Već prije dvadeset i pet godina, prigodom 100. obljetnice obaju časopisa upozoravaju na to V. Dugački i M. Burić.[4–7] Unatoč tomu još je nedovoljno poznata u širim krugovima pobuđujući nerijetko iskreno čuđenje, popraćeno katkad i s nevjericom.

Premda se *Glasnik družtva slavonskih liečnika* ne može podičiti 125-godišnjim kontinuitetom izlaženja, taj časopis iz više razloga zavređuje da mu danas, kao i ubuduće, posvetimo osobitu pozornost. Ovom ga prigodom želimo predstaviti kroz prizmu podataka koji osvjetljavaju temeljne odrednice postanka i kratkotrajnog opstanka mjesečnika *Glasnik družtva slavonskih liečnika,* s naglaskom na: 1. zbivanja koja su prethodila njegovu izlaženju, počevši od inicijativa liječnika iz Slavonije za razvijanje hrvatske medicinske terminologije, stručne medicinske publicistike, posebice medicinskih časopisa od sredine 19. st. do konca 1876. godine; s osvrtom na: 2. okolnosti koje su pratile izdavanje časopisa *Glasnik družtva slavonskih liečnika* u razdoblju od 1. siječnja 1877. do konca 1878. godine; 3. zbivanja koja su pridonijela donošenju odluke o prekidu daljnjeg izlaženja časopisa kao glasila DSL-a u Osijeku s prijelazom na objavljivanje godišnjaka koncem svake godine. Rezultati istraživanja temeljeni su na spoznajama stjecanim tijekom prethodnih studija o povijesti liječničkih društava i razvoju stručne medicinske periodike u Hrvatskoj i Slavoniji u 19. stoljeću te na povijesnoj građi i sačuvanoj dokumentaciji *Družtva slavonskih liečnika u Osijeku* i *Glasnika družtva slavonskih liečnika* od početka 1874. do konca 1878. godine.

Zalaganja i doprinos slavonskih liječnika u razvoju hrvatske medicinske terminologije i pokretanju stručne medicinske književnosti od sredine 19. st. do 15. studenoga 1874. godine

Budući da je riječ o časopisu – glasilu liječničke udruge, podsjetimo da su g. 1874. u Hrvatskoj osnovana dva strukovna liječnička društva, *Sbor liečnika kraljevinâ Hrvatske i Slavonije* u Zagrebu i *Družtvo slavonskih liečnika u Osieku.* Oba novoutemeljena liječnička društva imala su svoje preteče, pa su i prve inicijative za razvijanje stručne medicinske publicistike i hrvatske medicinske terminologije zabilježene znatno ranije. Ovom ćemo se prigodom zadržati na rezultatima svojih istraživanja koji se odnose na liječnike iz Slavonije. Ona pokazuju da su od sredine 19. stoljeća do 1874. godine glavni motivi slavonskih liječnika za pokretanje stručne medicinske književnosti i njegovanje hrvatske medicinske terminologije bili u funkciji nastojanja za unapređenje zdravstvene zaštite u kr. Hrvatskoj i Slavoniji kao konačnom cilju. Po sudu onodobnih liječnika trebalo ga je postići: 1. primjerenom reorganizacijom zdravstvene zaštite kao javne službe; 2. unapređenjem stručne i znanstvene kompetentnosti zdravstvenih djelatnika.

Početkom četrdesetih godina 19. stoljeća, u liječničkim krugovima na području sjeverne Hrvatske i Slavonije zapaža se rast zanimanja za probleme organizacije i pitanje reorganizacije zdravstva na svim upravno-političkim razinama, uključujući i pitanje osnivanja ustanova za školovanje zdravstvenog osoblja. Krajem četrdesetih godina 19. st. takva nastojanja dosežu kulminaciju, a vodeću ulogu u pokretanju inicijative za organizirani javni istup liječnika Hrvatske i Slavonije preuzima »Zagrebačko liječničko društva« – »Družtvo ljeèiteljah u Zagrebu«. Društvo je osnovano g. 1845. Zasad jedini dokument o njegovu osnutku jest kratki članak koji je dne 9. srpnja 1845. godine objavljen u karlovačkom listu *Der Pilger.* Prema tome izvoru *»Beschprechungen der Agramer Aerzte«,* kako u originalnoj verziji *Der Pilgera* glasi naziv liječničkog društva, osnovano je najkasnije u prvom tjednu srpnja 1845. godine.[8] Upravo je to društvo pokrenulo akciju za okupljanje svih liječnika kr. Hrvatske i Slavonije. Zahvaljujući tomu dne 14. lipnja 1850. godine, na poziv *zagrebačkog lèčničkog družtva* održana je u Zagrebu *pèrva obćenita skupština lèčničkah krunovine Hèrvatske i Slavonie.* Skupštini je prisustvovao, kako stoji u zapisniku tiskanom na hrvatskom i njemačkom jeziku, »…znameniti broj lèčnika od sviuh stranah ove krunovine, najmre od doktorah i fizikah: gg. Josip Fabek, Franjo Folnegović, Josip Krieger, Franjo Miličić, Josip Mlinarić, Aleksa Praunšperger, Moric Sachs, Mato Schaunauer, Josip Šlosser, Lavoslav Schönstein, Juraj Štreim (*Georg Streim,* fizik u Vukovaru op. B. B.), Josip Zlatarović, kr. savetnik, pod pukovnik i akademie jozefinske professor u miru, i Martin Zoler; od ranarnikah: gg. Vatroslav Bišćan, Vekoslav Frölih, Matija Hœring, Ivan Klapsh, Antun Kriškar, Dragutin Kunović, Ivan Lipusch, Ivan Papaj, Augusto Steno i Josip Vidic; od veterinarah g. Maksim Schmidt; od lèkarnikah: gg. Miroslav Horaček, Gracian Mihić i Eduard Vormastini…«.[9] Povod sazivu skupštine bila je rasprava o *»osnovi za uredjenje zdravničkoga upraviteljstva u krunovini Hèrvatskoj i Slavonii«* koju su sastavili liječnici Aleksa Rakovac, Lavoslav Schönstein i Aleksa Vancaš.[10] Na prvoj skupštini liječnika kr. Hrvatske i Slavonije koja je održana u stanu protomedika dr. Alekse Praunspergera u Zagrebu istaknuta je i potpora zahtjevu za »podignutje sveučilišta«, no kako se ono oteglo, predloženo je »da se čim prie uvedu teoretičko-praktična učilišta za primalje i živinoliečnike«. Valja naglasiti da su zanimanje za reformu zdravstva pokazali i liječnici koji nisu prisustvovali skupštini. Tako u tiskanome zapisniku u točki B. pod brojem 2. čitamo: *»Pročitana su uslèd gore naznačenog poziva pismeno priobćena*



Slika 1. *Znak Družtva Slavonskih Liečnika u Osieku*
Figure 1. *Emblem of the Slavonian Medical Association in Osijek*

mnĕnja oniuh gospode lĕčnikah i fizikah, koji su u prisustvu ove skupštine iz važnih uzrokam prĕčeni bili; najmre: gg. Vase Atanasievića, Leopolda Bischoffa, Antuna Giačića, Ferka Gorjuppa, Jospia Kallivode i Antuna Pavića (osim A. Giačića svi iz Slavonije, op. B. B.)[11] *iz kojih se je skupština ubavĕstila da i ova gospoda to uredjenje zdravničkog upraviteljstva željno očekuju, te da se s načeli u osnovi spomenutimi sa svim slažu…«* U točki D. zapažamo za našu temu vrlo važan detalj: *»pismeni predlog g. dra. Ant. Pavića županie požeške fizika o potrebitosti lĕčničke terminologie u pretresivanje uzet imao je povod odluci: neka se svi lečnici ove krunovine pozovu da bi već sada sabrane rĕči odmah, a i u buduće koje si pribave na sl. pralečničtvo bez odvlake poslali; da tako odbor, u tom poslu izaslati imajući se, točnije i laglje dĕlovati bude mogao…«.*[9]

Slijed političkih događaja imao je za posljedicu prekid daljnjeg okupljanja liječnika i na razini profesionalnih – staleških udruga i na razini inicijativa vrhovne zdravstvene administracije. Šezdesetih godina javljaju se pokušaji revitalizacije takvih okupljanja, no o njihovoj realizaciji zasada znamo vrlo malo. Tako se još suočavamo s nedovoljno znanja o okolnostima koje su prethodile i neposredno dovele do osnivanja *Sbora liečnika kr. Hrvatske i Slavonije* u Zagrebu (*Sbora liečnika* u Zagrebu) i *Družtva slavonskih liečnika u Osieku* (DSL u Osieku).

Najstariji prikaz povijesti i kronologije nastojanja za osnivanje *DSL u Osieku* nalazimo u dokumentu koji je sastavio i čitao dr. Ante Lobmayer, bilježnik privremenog odbora *DSL u*



Slika – Figure 2. *Dr. Antun Lobmayer*

Osieku na prvoj glavnoj skupštini dne 15. studenoga 1874. godine, naslovivši ga *Izviešće o dosadanjem radu privr. odbora »družtva slavonskih liečnika« u Osieku.*[12] U tome tekstu Lobmayer već prvom rečenicom naznačuje da su osječki liječnici nekoliko godina ranije osnovali društvo koje nije bilo konstituirano kao znanstveno društvo, već se temeljilo na njihovu uzajamnom dogovoru da zajednički pribavljaju i razmjenjuju medicinske časopise. Počinje riječima: *»Već prije nekoliko godina…«,* spomenuvši u nastavku da je s vremenom društvo osječkih liječnika prestalo djelovati. U *Izvješću* objašnjava da je u razdoblju nakon prestanka rada osječkoga liječničkog društva broj liječnika u Osijeku bio u neprestanom porastu, pa su se liječnici sve manje poznavali, a *»…o ukupnom radu, o izmjeni nazora, o zajedničkom uspješnom djelovanju ne bijaše naravno ni govora…«.* Istodobno, napominje Lobmayer, *»Po svih većih gradovih, ne samo inozemstva, već i naše monarhije ustrojiše se liečnička družtva, kojim bi napredak u liečničkih i prirodoslovnih naucih prvom zadaćom bio, te bi spasonosno djelovala na probitak raznih slojeva čovječjega družtva, na savršbu svojih znanosti i na najveći faktor kulturnoga života – na zdravlje. Imajuć taj liepi uspjeh pred očima, te obzirom na žalosni položaj zdravstva u našem narodu, na potrebu uzajamnoga rada za vrieme pošasti – i ljudske i marvinske, – obzirom nadalje na statistično dokazani veliki pomor pučanstva, osobito u našoj županiji, obzirom napokon na to, da će se periodičnimi sastanci i znanstvenim predavanjimi u ovih na naučno-književni rad poticati, i da će se tim družtveni i kolegijalni život medju liečnici promicati i da će se interesi liečničkoga stališa što bolje čuvati, – dodje nekolicini osječkih liečnika sretna misao, da u Osieku dovedu u život liečničko družtvo, i da sve sudrugove ciele Slavonije pozovu, da unj učestvuju.«* Premda Lobmayer jasno razlučuje prethodno društvo osječkih liječnika i novoutemeljeno *DSL u Osieku,* u tekstu ne kaže koje su to godine osječki liječnici osnovali svoj prvotno društvo, niti precizira godinu kada su ponovno oživljene inicijative za osnutak liječničkog društva, a koje su g. 1874. slijedom odluke inicijativnog sastanka, koji je prema litografiranim zapisnicima održan dne 7. veljače 1874, a prema novinskim izvorima dne 7. ožujka 1874. godine rezultirale osnivanjem *DSL u Osieku.*[12–14]

Datum 7. ožujka 1874. godine ističe se u svim ranije objavljivanim prikazima povijesti *DSL u Osieku.* Tako V. Dugački, pišući o povijesti *DSL u Osieku* i njegovu časopisu, pozivajući se na izvor »Obzor (Zagreb) razna godišta«, navodi da je inicijativni sastanak privremenog odbora bio održan 7. ožujka 1874. godine. Komentirajući događaje vezane uz osnutak *Sbora liečnika kr. Hrvatske i Slavonije* tijekom veljače 1874. godine, V. Dugački nastavlja: *»…Osječki su liječnici doista "s najvećim učešćem" pratili namjere kolega u Zagrebu i na inicijativu J. Kallivode, A. Lobmayera i J. Komareka, devet dana nakon toga, dne 7. ožujka 1874. u gradskoj vijećnici u Osijeku sastao*



Slika – Figure 3. *Dr. Josef Kallivoda*

se privremeni odbor sastavljen od I. Blauhorna, A. Lobmayera, J. Kallivode i F. Knoppa…« Ovu rečenicu V. Dugački završava citatom: *»…te odlučiše oživotvoriti Družtvo slavonskih lječnika i za budući sastanak pozvati sve lječnike Osieka*

i ciele Slavonije da stupe u to družtvo i da se kao takovo konstituira a ujedno i da se izrade pravila družtva«. Premda u popisu literature autor ne precizira izvor, očito je da se radi o članku objavljenom u *Obzoru* dne 13. ožujka 1874. godine. To je važno uočiti jer u nastavku V. Dugački piše: *»Na tom se sastanku raspravljalo i o liječničkom časopisu čije bi se uredništvo povjerilo zagrebačkom lječničkom sboru.«*[4,5] U istome kontekstu o ovome sastanku govori i M. Burić u članku »Glasnik družtva slavonskih liečnika – prvi strukovni lječnički časopis u Hrvatskoj« koji je objavljen godine 1983. Burić doslovno piše: *»Iako je već na osnivačkom sastanku "Družtva slavonskih liečnika" u Osieku, 7. ožujka 1874. godine, raspravljano i o potrebi izdavanja stručnoga glasila u zajedništvu sa "Sborom liečnikah kraljevinah Hrvatske i Slavonije", ta zamisao nije ostvarena sve do 1877. godine…«*[7]

Mislimo da tekst koji je dne 13. ožujka 1874. objavljen u *Obzoru* ne pruža pouzdanu osnovu za zaključak da su pokretači, to jest članovi privremenog odbora *DSL u Osieku* već na prvom sastanku raspravljali o izdavanju zajedničkoga liječničkog časopisa sa *Sborom liečnika* u Zagrebu. Naime, pisac dopisa potpisan kao »Dr. L.« jasno izražava tu zamisao kao svoju želju rekavši: *»Jednu bih želju ovdje izrazio, naime, da je potrebno, da i mi lječnički časopis u hrvatskom jeziku izdajemo, a uredničtvo takvoga časopisa neka zagrebački lječnički sbor preuzima; svaki će domorodni liečnik sigurno drage volje suradnikom biti…«*[13] Nemamo razloga sumnjati da je pisac ovoga članka dr. Antun Lobmayer, to jest ista osoba koja je sastavila već spomenuto *Izviešće* s navodom da je inicijativni sastanak bio održan dne 7. veljače 1874. godine.[13,14] Složimo li se da je »Dr. L.« dr. Antun Lobmayer, tada ovu rečenicu možemo tumačiti samo kao činjenicu da je u vrijeme osnivanja *Sbora liečnika* u Zagrebu i *DSL u Osieku* A. Lobmayer izrazio i javno objavio svoju želju i uvjerenje da je prijeko potrebno osmisliti i realizirati izdavanje jedinstvenog časopisa hrvatskih liječnika na hrvatskom jeziku, a koji bi uređivao *Sbor liečnika* u Zagrebu. U prilog tomu govori i daljnji slijed događaja.

Družtvo Slavonskih liečnika u Osieku i nastojanja za izdavanje »Godišnjaka« u suradnji sa Sborom liečnika kr. Hrvatske i Slavonije

Slavonija toga doba odlikuje se ne samo po specifičnoj strukturi zdravstvenih ustanova i bolnica koje sve snažnije kreću k transformaciji od karitativnih u moderne medicinske institucije, već i po osobitostima zdravstvenih prilika s dramatičnim demografskim i epidemiološkim pokazateljima na razini civilnog i vojnog saniteta. No važno je podsjetiti da su na području Slavonije u to vrijeme postojale zemaljska bolnica u Pakracu, okružna općinska bolnica u Novoj Gradiški i Požegi, okružna općinska bolnica u Vinkovcima, Slavonskom Brodu, Virovitici i Mitrovici, zatim carska kraljevska vojna bolnica i zemaljska bolnica u Osijeku. Osijek kao civilno i vojno središte u to vrijeme jača i kao zdravstveni centar Slavonije, osobito nakon što je dne 1. studenoga 1874. počela radom Huttler-Kohlhoffer-Monspergerova zakladna bolnica, tada najljepša i najmodernija bolnica na jugoistoku Europe. Vrijedno je podsjetiti da su još g. 1782. tvrđavski građanin i vlasnik gostionice Ivan Kohlhoffer i krznarski obrtnik iz Donjega grada Josip Huttler oporučno ostavili svoju znatnu imovinu da se iz nje ustroji zaklada za izgradnju gradskog sirotišta. Kako piše poznati povjesničar Kamilo Firinger njima se pridružio i član raspuštenog isusovačkog reda Kristijan Monsperger, ali je grad Osijek zakladu morao predati Kraljevskom ugarskom namjesničkom vijeću u Budimpešti koje je novac uz kamate izdalo na dugoročne zajmove mađarskoj aristokraciji i veleposjednicima, odnosno uložio u državne obveznice. Godine 1843. zaklada je



Slika 4. *Huttler-Kohlhoffer-Monspergerova Zakladna bolnica 1874. godine*
Figure 4. *Huttler-Kolhoffer-Monsperger Memorial Hospital in 1874*

iznosila 196.156 forinti, a 1846. g. već 348.726 forinti. Došlo je do rata i prekida odnosa između Hrvatske i Mađarske, a novac je ostao u Mađarskoj. Mnogobrojne molbe i žalbe za povratak novca ostajale su bez uspjeha. Zahvaljujući zalaganju biskupa Josipa Jurja Strossmayera, odobren je iznos od 72.464 forinti za izgradnju sirotišta koje je 4. listopada 1870. godine svečano otvoreno. Do tada je zaklada služila za izgradnju izvan Osijeka. Tako je novcem zaklade g. 1855. u Zagrebu sagrađena Zemaljska bolnica – zgrada u kojoj je danas Rektorat i Pravni fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Istom godine 1870. carskim rješenjem od 6. ožujka odobreno je 120.000 forinti za gradnju bolnice u Osijeku. Nova bolnica užurbano je građena a kada je vraćen obezvrijeđeni novac iz Pešte, izgrađena je iz zaklade osječkih dobrotvora u Donjem gradu u Osijeku pa je 1. studenoga 1874. godine otvorena Huttler-Kohlhoffer-Monspergerova zakladna bolnica.[11,15–23]

Posve je razumljivo što tadašnji osječki i slavonski liječnici radeći u takvim okolnostima a nošeni spoznajama o zdravstvenim potrebama žitelja Slavonije s jedne te staleškim prilikama i potrebama s druge strane, koncipiraju strukturu i zadaće svojega strukovnog društva primjereno aktualnoj situaciji i vlastitoj viziji budućnosti. Neosporno je da su pokretači *DSL u Osieku* pretpostavljali osnivanje udruge liječnika koja će i po članstvu i po programu rada djelovati ponajprije na području Slavonije. Prema službenim *Pravilima DSL u Osieku* 1874. godine definirani su zadaci društva: njegovanje liječničkih znanosti, davanje prijedloga za podupiranje zdravstvenih interesa zemlje i grada Osijeka te čuvanje i promicanje interesa liječničkoga stališa i kolegijalnoga života. Posebno je istaknuto da su *»periodični sastanci članova u svrhu dogovaranja o liečničko-znanstvenih, zdravstvenih, stališa se tičućih i nutarnjih stvarih; pribavljanje strukovnih časopisa i većih liečničkih diela; priobćavanje o radu družtva«* sredstva kojima će društvo ostvarivati svoje zadatke.[14]

U takvom kontekstu, najavljena zadaća *»priobćavanje o radu družtva«* nužno utječe da Lobmayerova zamisao objavljena u *Obzoru* u ožujku 1874. godine postaje s vremenom sve snažnija. Već na konstituirajućoj skupštini *DSL u Osieku* dne 15. prosinca 1874. godine kada su izabrani prvi predsjednik dr. Josip Kallivoda, potpredsjednik dr. Josip Komarek, bilježnik dr. Antun Lobmayer i blagajnik dr. Felix Grittner, novoizabrani je predsjednik u pozdravnoj riječi naglasio: *»…Osim toga moramo težiti, da viribus unitis radimo s našim sudruzi u Za-*

grebu, koji se također skupiše u družtvo, te da budemo predborioci za otvoriti se imajući liečnički fakultet našega hrvatskoga sveučilišta…«[14]

Na istoj je skupštini nakon održanih izbora i pozdravnoga govora predsjednika *DSL u Osieku,* slijedilo i izvješće *»pododbora glede sdruženja… sa zagrebačkim sborom«* koje je pročitao dr. Moačanin. Ono otkriva da je taj pododbor na sastanku održanom dne 10. prosinca definirao svoj prijedlog za suradnju sa *Sborom liečnika* u Zagrebu u sedam točaka od kojih se točka 6. odnosi na izdavačku djelatnost i glasi: »U svezi izdavačke djelatnosti članovi odbora su se izjasnili za izdavanje godišnjaka, obrazloživši: *»pošto za sada nijedno družtvo nema tih sila, da bi moglo pokrenuti liečnički list, to misli pododbor ovaj, da bi svrsi odgovaralo, ako bi se na beogradsko liečničko družtvo ugledali, te i mi svoj rad zasebice pod imenom "Archiv za cielokupno liečničtvo" na sviet izdali; ujedno bi se imale takove knjige za izmjenu članovom obih družtava razdieliti«.* Uslijedilo je glasovanje rezultati kojeg pokazuju: *»Kod točke 6. bude zaključeno, da za sada još odustajemo od izdavanja "Archiva za cielokupno liečničtvo", nu da se imaju poveće znanstvene i zanimive radnje koncem godine tiskati i članovom obih družtva porazdieliti…«.*[14]

U skladu s takvim zaključkom čelnici *DSL u Osieku* u dopisu upućenom *Sboru liečnika* u Zagrebu uz ostalo napominju: *»…Pošto neima ni jedno družtvo tih sila, da bi moglo pokrenuti liečnički list, a pošto za sada nemožemo izdavati godišnji "Archiv za cielokupno liečništvo", to se imaju svake godine veće znanstvene i zanimive razprave i predavanja, koja su od osobite vriednosti, tiskati i članovom obih družtava porazdieliti… Nadamo se, da ćete i Vi nastojati, da budemo mogli sjedinjenimi silami raditi, da se naša nauka i znanost što bolje usavršuje, da hrvatsku liečničku knjigu, koja je još u povojih, dižemo, te da tako pripravljamo liečnički fakultet našega hrvatskoga sveučilišta…«* Ovaj dopis datiran 20. prosinca 1874. godine, pročitan je već 28. prosinca na mjesečnoj skupštini *Sbora liečnika kraljevina Hrvatske i Slavonije* u Zagrebu, pobudivši raspravu u kojoj, kako piše dr. Ladislav Rakovac, *»govorahu skoro svi prisutni«.* Rakovac je tom prigodom predložio izdavanje *Godišnjaka Sbora liečnika* koji bi obuhvatio proteklo razdoblje počevši od 24. listopada 1874. kada je održana prva mjesečna skupština *Sbora liečnika* u Zagrebu a sadržaj kojeg bi bio: 1. izvješća mjesečnih skupština i glavne godišnje skupštine; 2. predavanja, držana tečajem godine; 3. imenik članova; 4. razni za članove važni kraći stručni znanstveni sastavci i crtice.[24]

S obzirom na takav stav *Sbora liečnika* u Zagrebu, na prvome mjesečnom sastanku *Družtva slavonskih liečnika u Osieku* dne 15. siječnja 1875. godine prihvaćen je prijedlog upravnog odbora *»da se zapisnici svakoga mjesečnog sastanka i sl. Skupštine litografisati i svakom članu poštom dostaviti ima«.* No usporedo s izdavanjem litografiranih zapisnika, *DSL u Osieku* nastavlja svoja nastojanja oko zajedničkog izdavanja Godišnjaka. O tome danas svjedoče upravo zapisnici redovitih i izvanrednih mjesečnih skupština *Sbora liečnika* u Zagrebu objavljeni u publikaciji *Godišnjak sbora liečnika kr. Hrvatske i Slavonije za prvu godinu njegova obstanka od 1. listopada 1874. do 31. srpnja 1875,* koja se s pravom može smatrati ne samo pretečom medicinskog časopisa *Liečničkog viestnika,* službenog glasila *Sbora liečnika* u Zagrebu, već uz spomenute osječke litografirane zapisnike i svojevrsnim pretečom *Glasnika družtva slavonskih liečnika u Osieku.* Naime, znatan dio sadržaja *Godišnjaka* čini ne samo službena korespondencija između dvaju društava i dopisi *Družtva Slavonskih liečnika* upućeni *Sboru liečnika* već i nekoliko stručnih priloga s područja Slavonije.

S obzirom na našu temu prikazat ćemo samo one tekstove koji se tiču pitanja izdavanja zajedničkoga godišnjaka. Naime, već u tiskanom Izvješću treće mjesečne skupštine *Sbora liečnika* u Zagrebu održane dne 28. prosinca 1874. pod točkom 4. nalazimo: »Predsjednik čita dopis družtva slavonskih liečnika u Osieku sljedećeg sadržaja, te pita, nebi li se radi važnosti stvari odmah taj dopis primio u pretres. Prima se. Dopis glasi: "Veleštovana gospodo sudruzi! U glavnoj skupštini 'družtva slavonskih lječnika' u Osieku od 15. studenoga o. g. izabran bi pododbor, kojemu bi zadaća, da pronadje način, kako bi moglo naše družtvo stupiti u bliži i uži savez s Vašim sborom. Pododbor ovaj podnio je u skupštini dne 15. o. m. svoje izvješće, a družtvo poprimilo je sliedeće predloge: 1. Naš upravljujući odbor ima se vazda u dogovor staviti s Vašim u svih važnijih stvarih; 2. Oba družtva imaju po svojih bilježnicih svaki mjesec uzajamno priopćivati si družtvene zapisnike skupštinâ i mjesečnih sastanakâ, sadržavajuć rad družtveni; 3. Svakomu članu obih družtva nek je slobodan pristup u sjednice, koje bi se držale za njegova boravljenja u Zagrebu ili u Osieku; 4. Pošto neima nijedno družtvo tih sila, da bi moglo pokrenuti ljećnički list, a pošto za sada niti nemožemo izdavati 'Arkiv za cielokupno liečničtvo', to se imaju svake godine veće znanstvene i zanimive razprave i predavanja, koja su od osobite variednosti, tiskati i članovom obih družtava porazdieliti. 'Družtvo slavonskih liečnika' pozivlje dakle Vas, veleštovana gospodo sudruzi, da biste se izjavili, primate li ove naše predloge ili ne, i da bi ste nam Vašu odluku što prije priobćiti izvoljeli. Nadamo se, da ćete i Vi nastojati, da budemo mogli sjedinjenimi silami raditi, da se naša nauka i znanost što bolje usavršuje, da našu hrvatsku ljećničku knjigu, koja je još u povojih, dižemo i da tako pripravljamo ljećnički fakultet našega hrvatskoga sveučilišta. Kolegijalnim pozdravom Dr. Kallivoda, s. r. predsjednik, Dr. Lobmayer, s. r. bilježnik."« Na toj istoj mjesečnoj skupštini *Sbora liečnika* u Zagrebu prihvaćen je prijedlog L. Rakovca za izdavanje godišnjaka.[24]

U izvješću četvrte mjesečne skupštine držane dne 25. siječnja 1875. godine nalazimo tekst odgovora na dopis *DSL u Osieku* iz kojeg izdvajamo sljedeći tekst: »Što se tiče četvrte Vaše točke, to nam je ob ovoj nješto obširnije govoriti. I mi uvidjamo, da neima u nas dovoljnih sila da pokrenemo ljećnički list, ma bio to samo i mjesečnik. Ali ipak mislimo, da nebi bilo s gorega da izdajemo godišnjak, u kojem bi se sabrala izviešća svih mjesečnih skupštinâ, zatim izvješća glavne godišnje sjednice, dalje sva zanimivija predavanja. Taj godišnjak izašao bi troškom obiju družtva…«[25]

Odgovor nalazimo u izvješću od 5. travnja 1875. »Što se tiče četvrtoga našega predloga, najme da se koncem svake družtvene godine znanstvene poveće i zanimive radnje i predavanja imaju tiskati i članovom obih družtava porazdieliti, to stupiste pred nas s novim predlogom "da izdajemo zajednički godišnjak, u kojem bi se sabrala izviešća sa svih mjesečnih skupština…" Pošto je naše družtvo još mlado, te je istom svoje djelovanje započelo – pošto nismo još ništa uradili što bi bilo novo, dosada nepoznato bilo, i s kojim bi radom pred učeni sviet stupiti mogli (a na to se kod izdavanja godišnjaka po našem mnienju svakako gledati mora), – pošto nadalje rečena svota sile toli mladjahnoga družtva našega nadmašuje, – te pošto je napokon naše družtvo u svom mjesečnom sastanku od 15. siečnja o. g. zaključilo, da se zapisnici svih sastanaka i skupština, ujedno sa predavanji litografirati i svaki mjesec svim članovom dostaviti imadu, to žalimo, što ovaj predlog poprimiti nemožemo… Nećemo pako uzmanjkati, a da nepristajemo uz vaš predlog, ako Vam, veleštovana gospodo sudruzi moguće bude, kod vis. kr. zemalj. vlade izposlovati, da se eventualni godišnjak u vladinoj tiskari bezplatno tiska kao što je kneževska vlada u Beogradu bezplatno dala štampati "Archiv" srpskoga liečničkoga družtva…«[26]

DSL u Osieku – od litografiranih zapisnika do odluke o izdavanju vlastitog časopisa

Kao što citirani dokumenti pokazuju, unatoč ponovljenim inicijativama *DSL u Osieku* tijekom 1874. i 1875. godine do realizacije izdavanja zajedničkog godišnjaka u suradnji sa Sborom liečnika kr. Hrvatske i Slavonije nije dolazilo. Stoga u trenutku kada je *Sbor liečnika* u Zagrebu odlučio i obznanio da će samostalno izdavati svoj godišnjak, na prvom mjesečnom sastanku *DSL u Osieku* dne 15. siječnja 1875. godine prihvaćen je prijedlog upravnog odbora koji glasi: *»Pošto izvanjski članovi nemogu uvjek doći u mjesečne sastanke, i pošto bi dobro bilo, da su uvjek ubavješteni o tom, što se u družtvu radi, predaje i zaključuje, to upravljajući odbor predlaže, da se zapisnici svakoga mjesečnog sastanka i sl. Skupštine litografisati i svakom članu poštom dostaviti ima.«* Nakon opaske *»Bude primljeno«,* slijedi tekst *»Bilježnik Dr. Lobmayer očituje se pripravnim, da će on autografiju uvjek sam izvesti.«* Prihvaćeno je osnivanje posebnog odbora koji će iznaći način *»da družtvo dobije svaki mjesec iz grada Osieka i iz ciele Slavonije izvješće o zdravlju, o epidemičkih i endemičkih bolestih, ili o znamenitih dogadjajih u zdravstvu, o velikih nesrećah itd. Predlog ovaj bude primljen, jer je očevidno, da su takva izvješća sa znanstvenoga i praktičnoga gledišta veoma koristna i važna.«*[27]

Zahvaljujući marljivu zalaganju A. Lobmayera, bilježnika-tajnika *DSL u Osieku,* tijekom 1875. i 1876. godine uz litografirane zapisnike, koji su redovito slani svim članovima, zapisnici mjesečnih sastanaka *DSL u Osieku* objavljivani su još u zagrebačkim i osječkim novinama, a pojedine zanimljive rasprave i prijedlozi objavljeni su i kao samostalne publikacije. To jasno govori koliku je pozornost *DSL u Osieku* od samog početka posvećivao ne samo održavanju kontinuiranog obavješćivanja među svojim članovima već jednako toliko razvijanju komunikacije s pripadnicima liječničke profesije izvan Slavonije, kao i s onodobnom javnošću.

Od odluke o izdavanju vlastitoga medicinskog časopisa do pojave prvog broja časopisa Glasnik družtva slavonskih liečnika

Nakon dvije godine djelovanja i rada u oba društva konačno je donesena odluka za izdavanje vlastitoga medicinskog časopisa. Prema navodima M. Buriča, u *DSL u Osieku* zbilo se to dne 15. listopada 1876. godine.[6,7] Evo kako je taj događaj opisan u listu »Obzor«: *»...Na to bude poziv "sbora liečnika kr. Hrv. i Slav." da ovo družtvo sudjeluje pri izdavanju strukovnoga časopisa u Zagrebu u pretres uzet. Zagrebački sbor javlja, da će svaki član osječkoga družtva plaćati 2. fr do 2 fr. 50 n. da se tim omogući izdavanje takovoga lista. Žestoka se na to debata otvori, te pošto upravljajući odbor na predlog dra. Grittnera već u svojoj sjednici dne 12. svibnja zaključio, da će se mjesečna izvješća u buduće štampati, te pošto glavna skupština drži, da se članovom višak do 2 fr 50 n. nametnuti nemože, to je glavna skupština došla do zaključka da će družtvo slavonskih liečnika svoja izvješća i predavanja u buduće izdavati, tiskom u obliku mjesečnika, koj neće onamo smjerati, da bude strogo znanstven list već će biti tako rekuć ogledalo rada družtvenoga.«*[28]

Ova odluka očito nije prihvaćena s oduševljenjem u nekim krugovima. O tome rječito govori i članak objavljen u »Narodnim Novinama«, koji gotovo simptomatično najavljuje teškoće koje će ozbiljno ugroziti ne samo realizaciju već i kontinuitet izdavanja *Glasnika družtva slavonskih liečnika.* Smatramo da je važno navesti ovaj dokument u cjelini: »Narodne novine: Trojedna kraljevina. U Zagrebu 31. listopada – (O izdavanju liečničkoga glasnika.) (Dopis) Veoma me je iznenadio osječki dopis u "Agramer Ztgu" od 26. t. mj. po kojem saznah, da družtvo liečnikah slavonskih kani izdavati poseban list liečnički jezikom hrvatskim i njemačkim, dakle neodazvati se pozivu družtva liečnika kraljevinah Hrvatske i Slavonije, da se u Zagrebu zajedničkimi silami izdaje jedan hrvatski liečnički list. Zapitah se, možda su ciljevi obiuh družtva razni, tako da se u jednom listu složiti nemogu? Uzeh pravila obiuh u ruku, ne mogah razliku naći. – Što je dakle tomu lučenju uzrok? Već kad se je družtvo liečnikah Hrvatske i Slavonije osnovalo – a jedan dio slavonskih odciepio se i posebno družtvo stvorio, čovjek se nije mogao oteti sumnji, nije li to slavonske drugove odveo na taj korak samo neki separatizam. Nu nepovjerenje se malo po malo sleže i mi se sprijateljimo s gotovim činom, nadajuć se pouzdano, da će rad domaćih liečnika, ako i izticе iz dvije točke, ipak teći k jednomu, zajedničkomu cilju. I s toga bijasmo tvrdo uvjereni, da će se oba družtva složiti barem u tom, da izdaju jedan, zajednički organ. – Ipak se prevarismo. Kako rečeni dopis iz Osieka javlja, družtvo slavonskih liečnikah odluči u glavnoj svojoj skupštini sa 14 proti 1 glasu, izdavati poseban glasnik na hrvatskom i njemačkom jeziku. Pa koji razlog navedoše gospoda toj odluci? Nikoji drugi, već da bi zajednički u Zagrebu izdavani list, stajao članove slavonskoga družtva 2 for. 50 novč. Čitajuć to, nevjerovah svojim očima. Godišnjih dva forinta 50 novč. da su razlogom, da se družtvo slavonskih liečnikah od zagrebačkoga sbora luči i poseban list izdaje! Razlog žalostnoj toj odluci nemožemo naći drugdje, van samo u separatističkoj težnji nekolicine slavonskih kolegah. Nemože se vjerovati, da onih 15 članovah kod glavne skupštine reprezentiraju volju 68 članovah družtva slavonskih liečnikah, za koje ja mislim, da jim srdce vruće bije za hrvatsku stvar. Nepojmljivo ostaje mi na svaki način, – zašto družtvo *slavonskih* liečnikah hoće svoj list da i njemački piše. Zar za volju one šačice inorodnih elemenatah, koji su odviš komodni, da nauče jezik ove zemlje, gdje su si zavičaj odabrali. Ako je zadaća slavonskih liečnikah, ugadjati komoditetu takovih drugovah, onda se moraju doista živo žaliti.«*[29]

Na 12. mjesečnom sastanku dne 15. prosinca 1876. potpredsjednik Društva štapski liječnik dr. Emanuel Munk održao je izlaganje pod naslovom *Praktična zadaća družtva slavonskih liečnika.* Dr. Kallivoda je na istome sastanku predložio da izlaganje potpredsjednika dr. E. Munka o praktičnoj zadaći Družtva slavonskih liečnika kao *»vrstno predavanje bude uvodnim člankom prvomu broju novoga družtvenoga lista, što bi i primljeno;...«.* Munk je u uz ostalo istaknuo: *»...Ta poznato Vam je gospodo, da znanstveno družtvo ne poniče, ne jača, ne dozrieva u roku od dvie godine. Družtvo takvo kreće se u prvoj godini još u kolievci svojoj po naputcih svoje ćudi, usudjuje se istom u drugoj, da preko praga ograničenog svog djelokruga korači, a istom u trećoj godini na vlastite noge staje. Mi smo prva dva štadija obrazovanja našeg družtva prevalili, pak se sada usudjujemo, da se osovimo na vlastitih noguh. Zadatak je našeg glasila da nas u doticaj dovede sa javnošću, da saobćuje našim sugradjanom i našim oblastim sve ono, što mislimo i govorimo u naših sastancih, da zastupa naše namjere, da dokazi objasnuje našu svrhu. Ako nam je do toga stalo, da se naše glasilo posredujućom tom ulogom uzvine, to moramo nastojati, da ono jednakom njegom svoju znanstvenu važnost i praktičnu korist goji i da narodu i njegovim oblastim jasno i razgovjetno govori, a da obće koristnu svrhu ne zapostavlja manje važnim predmetom programa...«* U nastavku, komentirajući zadaće Društva, dr. Munk kaže: *»...Pa kad želimo, da našem glasilu, u interesu hygiene, do oblastih puta prokrčimo, to ovo sigurno nije više, nego skromna želja. Izkusili ste, gospodo moja, možda i previše, da zdravstveni organi daleko za svojom cielju zaostaju, ako im uprava nepridieljuje mjerodajnu važnost, i da se dotle svi valjano promišljeni predlozi hygiene u ništa razplinu, dok se ne priznaje jasnom i ozbiljnom zdravstvenom zakonu ista važnost, koja je priznata pravnim usta-*

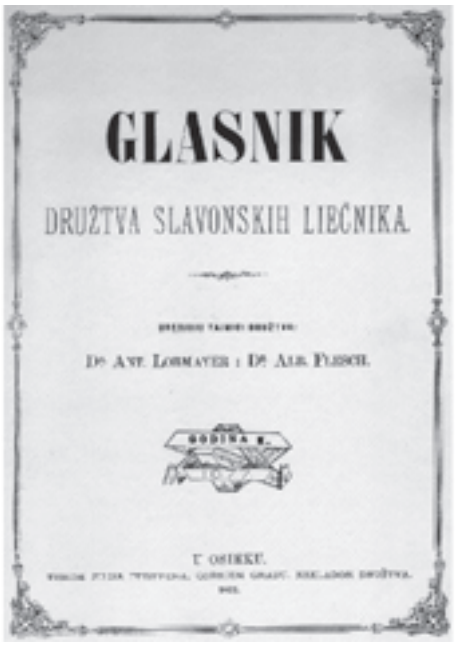
novama drugih struka. Mi moramo nastojati, da naše glasilo u ured oblasti prodre, pak ako mu i opasnost grozi, da će dieliti udes prećutane, neostvarene hygiene, da ipak smjelo napred koraca…«[30]

U prvom broju *Glasnika družtva slavonskih liečnika* objavljeno je i *Izviešće o 12. mjesečnom sastanku družtva slavonskih liečnika dne 15. prosinca 1876.* Na tom je sastanku predsjednik društva dr. Josip Kallivoda predložio skupštini *»…ponude i vrsti papira od obih osječkih tiskarna, za izdavati se imajući družtveni list, koje su priposlale usljed poziva po zaključku družtvenom od 15. studena. Obe ponude budu po skupštini pretresane, a predsjednik predloži, da se glasuje, koja se ima ponuda primiti. Jednoglasno bi zaključeno, da se poprimi ponuda g. Julija Pfeiffera sa 9 fr. 50 n. Daljnje dogovore s tiskarom i uredničtvo lista preuzima upravljujući odbor…«*[31]

Očito je uložen veliki trud da doneseni zaključci o izdavanju *Glasnika* budu i promptno realizirani. Rasprave o obliku i namjeni temeljnih činitelja budućeg glasila nastavljene su i na jedanaestom i dvanaestom mjesečnom sastanku Družtva tijekom iduća dva mjeseca. Prema M. Buriću *DSL u Osieku* dne 19. prosinca dopisom obavještava Gradsko poglavarstvo uz potpis predsjednika dr. J. Kallivode i bilježnika dr. A. Lobmayera da će: »…podpisano družtvo izdavati počam od 1. siečnja 1877. godine strukovni list, nazivajuć ga Glasnik družtva slavonskih liečnika…«[6,7] Odluka glavne skupštine *DSL u Osieku* o izdavanju vlastitoga glasila naišla je, kako vidjesmo u nekim dnevnim listovima, na burne reakcije. Na određeni način bio je to samo nastavak kritika koje su se odnosile ne samo na rad *DSL u Osieku* već i na rad *Sbora liečnika* u Zagrebu.[32] Ne obazirući se na takve članke, oba su društva krenula u realizaciju izdavanja medicinskog časopisa. *DSL u Osieku* uspjelo je svoju zamisao ostvariti petnaest dana prije zagrebačkih kolega.

Povijesna je činjenica da prvi broj najstarijega medicinskog časopisa glasila liječničkog društva u Hrvatskoj *Glasnik družtva slavonskih liečnika* izlazi u Osijeku dne 1. siječnja 1877. godine. Uz naslov istaknuta su dva važna detalja koja glase: *»IZLAZI početkom svakoga mjeseca na čitavom arku«* i *»CIENA je lista za cielu godinu 2 for. Članovi družtveni dobivaju ga bezplatno.«* Prvo godište *Glasnika družtva slavonskih liečnika* uredište tajnici društva dr. Antun Lobmayer i dr. Albert Flesch. Od prvog broja list je tiskan dvojezično na hrvatskom i njemačkom jeziku. Bez ulaženja u raščlambu i evaluaciju kakvoće objavljenih priloga, prenosimo naslove i autore priloga iz g. 1877. kako ih nalazimo u Godišnjaku: »Sadržaj: Bludobolna jetra, od Dra Kerna; Godišnja glavna skupština družtva slavonskih liečnika; Jedan slučaj scalolita, od Dra. Spitzera; Kronični čirevi na noguh i njihovo liečenje; Naredba visoke kraljevske zemaljske vlade, tičuća se neovlaštene prodaje liekovitih tvarih; Naredba vis. kr. zem. vlade, kojom se zabranjuje oglašivanje njekih liekovitih tvari; Naredba vis. kr. zem. vlade, kojom se gornja naredba za sada obustavlja; O ciepljenju, od Dra Grunwalda; Ob oticanju i hypertrofiji slezene, od Dra. Ziffera, prilog k broju 10; Ogled na sezonu god 1876 u jodnoj kupki Lipik, od Dra Kerna; O kamencu, od Dra Knoppa; Praktična zadaća družtva slavonskih liečnika, od Dra Munka; Priobćivanja iz sudbene medicine, od Dra Kallivode; O Školskoj hygieni, od Dra Kallivode; Tetanus traumaticus, od Dra Knoppa; Zapisnik mjesečnih sastanaka družtva slavonskih liečnika u svakom broju; Zaključak skupštine osiečke podžupanije, tičuć se primalja i primaljskih učenica; Zdravstvena mjesečna izviešća u svakom broju; Zloupotreba chloralhydrata.« Sadržaj je obuhvatio ukupno 108 stranica A4 formata.

Na 4. glavnoj godišnjoj skupštini dne 1. listopada 1877. godine dr. Flesch navodi da *DSL u Osieku* ima 70 članova, i to 60 redovitih i 10 počasnih. Ukupno je održano 11 sastanaka, svakog 15. u mjesecu, »…koji su vrlo dobro posiećeni. Izvješća


GLASNIK

DRUŽTVA SLAVONSKIH LIEČNIKA.

Dr. Ant. Lobmayer i Dr. Alb. Flesch.

U OSIJEKU.

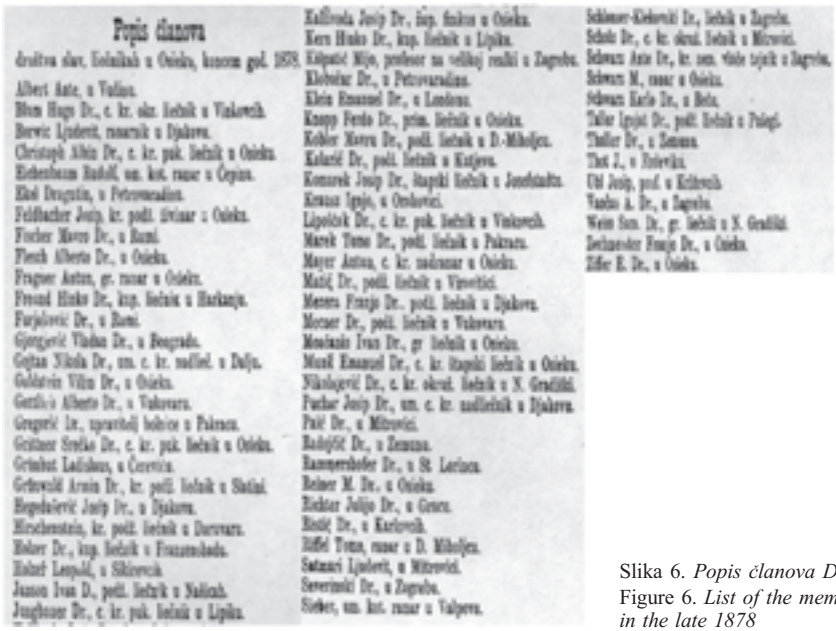
Slika 5. *Glasnik Družtva Slavonskih Liečnika iz 1877. godine*
Figure 5. *Glasnik družtva slavonskih liečnika in 1877*

pojedinih sastanaka kao i predavanja, obnarodjena su u "Glasniku", organu našeg družtva. Izdavanje ovog glasila zaključeno bi na glavnoj godišnjoj skupštini prošle godine. Prvi broj "Glasnika" ugledao je sviet 1. siečnja o. g., pa od tada izlazi početkom svakoga mjeseca i to u hrvatskom i njemačkom jeziku. Upravljajući odbor u suglasju sa glavnom skupštinom uzam u obzir, da većina naših članova nije vješta našem jeziku, zaključio je, da se u "Glasniku" hrvatskim i njemačkim jezikom piše. "Glasnik" dobivali su svi članovi družtva, višje zemaljske oblasti, isto tako i domaći naši listovi, a skoro sve liečničke novine naše carevine, koje nam u zamjenu šilju po jedan svoj otisak.« Potom daje naslove i imena izlagača svih predavanja napomenuvši: »Predavanje Dr. Kallivode "o školskoj hygieni" i ono od Dra Reinera "o grobljih" su radi njihovog obće zanimivog sadržaja a i radi njihove obsežnosti naposeb tiskana i to prvo kao prilog "Glasniku" a ono drugo kao brošira.«[33]

Drugo godište »Glasnika« za kalendarsku godinu 1878. uredio je dr. Albert Flesch jer je A. Lobmayer otišao u Zagreb na dužnost profesora primaljskog učilišta. Na ukupno 96 stranica istoga formata objavljen je sljedeći sadržaj: »Bludobolja mozga, od Dra H. Kerna; Godišnja glavna skupština družtva slavonskih liečnika; O nabreknuću i pretilosti slezene, od Dra Ziffera; O školskoj higieni, od Dr. Kallivode; Prilog ka uporabi vrele vode kod krvotoka iz plodnice, od Prof. dra. Valente u Ljubljani; Sistematika rudnih vriela, od Dra. Freunda, kupališni liečnik u Harkany; Štrcanje u plodnište otopinom od karbolne kiseline u babinah, od Prof. dra. Lobmayera u Zagrebu; Zakladnica dobrotvornog družtva "Humanitas", od Dra. Kerna; Zapisnici o pojedinih mjesečnih sastancih družtva slavonskih liečnika, u svakom broju. Zdravstvena mjesečna izvješća Slavonije, u svakom broju«.

Odluka o prestanku izdavanja časopisa *Glasnik družtva slavonskih liečnika* dne 15. listopada 1878. godine

Izviešće o 10. mjesečnom sastanku i o 4. glavnoj skupštini *DSL u Osijeku* dne 15. listopada 1878. otkriva dramatične događaje koji određuju sudbinu *Glasnika družtva slavonskih liеč-*



Popis članova

družtva slav. liečnikah u Osieku, koncem god. 1878.

Albert Ante, u Vukovaru.
Blum Hugo Dr., c. kr. okr. liečnik u Vinkovcih.
Brewic Ljudevit, ranarnik u Djakovu.
Christoph Albin Dr., c. kr. puk. liečnik u Osieku.
Eichenbaum Rudolf, um. kot. ranar u Čepinu.
Ekel Dragutin, u Petrovaradinu.
Feldhacker Josip, kr. podl. činovnik u Osieku.
Fischer Mavro Dr., u Rumi.
Flesch Alberto Dr., u Osieku.
Fragner Anton, gr. ranar u Osieku.
Freund Hinko Dr., kup. liečnik u Harkanju.
Furjašević Dr., u Rumi.
Gjorgević Vladan Dr., u Beogradu.
Gojtan Nikola Dr., um. c. kr. rudlič. u Dalju.
Goldstein Vilim Dr., u Osieku.
Gottlieb Alberto Dr., u Vukovaru.
Gregorić Ivan, upravitelj bolnice u Pakracu.
Grüner Srećko Dr., c. kr. puk. liečnik u Osieku.
Grünhut Ladislaus, u Čevrinci.
Gröwoldt Armin Dr., kr. podl. liečnik u Slatini.
Hegedušević Josip Dr., u Djakovu.
Hirschenstein, kr. podl. liečnik u Daruvaru.
Holzer Dr., kup. liečnik u Franzensbadu.
Hubert Leopold, u Sikirevcih.
Jasson Ivan D., podl. liečnik u Nuštrih.
Jungbauer Dr., c. kr. puk. liečnik u Lipiku.
Kallivoda Josip Dr., kup. ljekar u Osieku.
Kern Hinko Dr., kup. liečnik u Lipiku.
Kišpatić Mijo, profesor na velikoj realki u Zagrebu.
Klobučar Dr., u Petrovaradinu.
Klein Emanuel Dr., u Londonu.
Knapp Ferdo Dr., prim. liečnik u Osieku.
Kohler Mavro Dr., podl. liečnik u D.-Miholjcu.
Kolarić Dr., podl. liečnik u Kutjevu.
Konarek Josip Dr., kapelski liečnik u Josefstadtu.
Kranz Ignjo, u Orahovici.
Lipošćak Dr., c. kr. puk. liečnik u Vinkovcih.
Marek Toma Dr., podl. liečnik u Pakracu.
Mayer Anton, c. kr. vadivnar u Osieku.
Matić Dr., podl. liečnik u Vinovitici.
Mesera Franjo Dr., podl. liečnik u Djakovu.
Mozner Dr., podl. liečnik u Vukovaru.
Moudanin Ivan Dr., gr. liečnik u Osieku.
Musil Emanuel Dr., c. kr. kapelski liečnik u Osieku.
Nikolajević Dr., c. kr. okrug. liečnik u N. Gradišci.
Pacher Josip Dr., um. c. kr. sudbeničnik u Djakovu.
Paić Dr., u Mitrovici.
Radojčić Dr., u Zemunu.
Rammersdorfer Dr., u St. Lorincu.
Reiner M. Dr., u Osieku.
Richter Julije Dr., u Gracu.
Rosić Dr., u Karlovcih.
Riffel Toma, ranar u D. Miholjcu.
Salamon Ljudevit, u Mitrovici.
Severinski Dr., u Zagrebu.
Sieber, um. kot. ranar u Valpovu.
Schlosser-Klekovski Dr., liečnik u Zagrebu.
Schütz Dr., c. kr. okrug. liečnik u Mitrovici.
Schwarz Anton Dr., kr. um. vlade tajnik u Zagrebu.
Schwarz M., ranar u Osieku.
Schwarz Karlo Dr., u Beču.
Thaller Ignjat Dr., podl. liečnik u Požegi.
Thaller Dr., u Zemunu.
Thot J., u Rimevišu.
Ubl Josip, prof. u Križevcih.
Vaselin A. Dr., u Zagrebu.
Weiss Sam. Dr., gr. liečnik u N. Gradišci.
Zechmeister Franjo Dr., u Osieku.
Ziffer E. Dr., u Osieku.

Slika 6. *Popis članova Družtva Slavonskih Liečnika krajem 1878. godine*
Figure 6. *List of the members of the Slavonian Medical association in the late 1878*

nika. Predsjednik društva dr. J. Kallivoda u svojem govoru ističe: »…Ako "Glasnika" spominjem – moram moje sažaljenje izreći, da smo tečajem poslednje družtvene godine opetovano iz formalnih razloga napadani bili, i to od strane takovih časopisa, koji su nas do sada dobrohotno podupirali. – S namjerom, da patriotični dug družtva obiede, učinili su proti nam uvriedljive navale. Akoprem znanosti u obće, medicina pako posebice nepoznaje nikakovih narodnih razlika, koja bi morala biti u tom pogledu neutralna i tolerantna, te bi se morala zanimati samo za uznapredjivanjem svojih strukovnih znanosti i podupiranjem znanstvenih nastojanja neobaziruć se na oblike, u kojih bi se ovi objelodanili, to si je ipak družtvo slavonskih liečnika, sjegurno ne s pomanjkanja patriotizma, već kod utemeljenja glavnom zadaćom učinilo: da goji dosada kod nas neobradjene liečničke znanosti u domaćem zemljištu, te da unapredjuje zdravstvene odnošaje naše zemlje u obće, a one Osieka napose. Družtvo slav. Liečnika je kod rešenja ove svoje rodoljubne zadaće, manje na ovdje postojeće mjestne osebine, nego na svojstva svojih članova obzir uzelo, odabrav ovaj oblik "Glasnika" (misli se na dvojezično izdanje), kojega su odobrili svi članovi da i prvi rodoljub naše domovine i to tim više, što bi taj prelazom služio saželjenom čisto narodnom obliku. To bi bilo ujedno razjasnjenje, koje smo u toj stvari našim cienjenim članovom dužni, kojemu nam je još primjetiti, da polemika sa neprijateljskimi časopisi nespada u djelokrug našega družtva…«[34]

Dr. Flesch je kao bilježnik u svojem godišnjem izvješću naveo: »…O svemu, o čemu se je u družtvenih sednicah razpravljalo i što se je polučilo tečajem ove godine obaviestio je p.n. gospodu članove družtveno glasilo "Glasnik", stoga ću, da nebi dosadio obširnijim nabrajanjem već poznatih stvarih što kraći biti. Družtvo naše brojilo je početkom ove godine 13 počastnih i 58 redovitih članova, od ovih izgubi društvo 2 redovita člana smrću… a tri iztupom, potom imademo danas svega 66 članova i to 13 počastnih i 53 redovitih. Petnaestoga svakoga mjeseca skupiše se članovi u mjesečnih sastancih, kojih je svega 12 bilo. Izvješća o pojedinih sastancih obnarodjena bi u "Glasniku" koji je i ove godine početkom svakoga mjeseca izlazio. Osim toga objelodanjena su u "Glasniku" u družtvu držana predavanja u koliko je to dopuštao nedostatan prostor lista, koji je i ove godine još u dva jezika pisan izlazio. Već tečajem godine podnešeni su predlozi, kako bi se toj nestašici "Glasnika" najbolje doskočiti moglo, nu budući o tom razpravljati u djelokrug glavne skupštine spada, to će gospoda danas priliku imati, da se o tom predmetu posavjetuju i konačno odluče…«[34]

Odluka je objavljena na prvoj stranici broja 12. koji je izdan u Osijeku dne 1. prosinca 1878. godine. Posljednji broj »Glasnika družtva slavonskih liečnika u Osijeku« na prvoj stranici donosi priopćenje: *»P.n. članovom družtva slavonskih liečnika i predbrojnikom "Glasnika"* po jednoglasno prihvaćenom zaključku ovogodišnje glavne skupštine družtva slavonskih liečnika u Osieku prestaje današnjim brojem dalnje izdavanje družtvenoga organa "Glasnika", a mjesto njega izdavati će družtvo koncem svake godine godišnjak. *Godišnjak* ovaj, koji će po prilici 5–6 tiskarskih araka obsizati, dobivati će družtveni članovi kao i sva liečnička družtva i uredničtva domaćih i vanjskih novina, koji su dosada "Glasnika" dobivali. Uredničtvo godišnjaka preuzeti će posebni za oto izabrati se imajući odbor, te će godišnjak sadržavati osim zapisnika i izvješća o pojedinih mjesečnih sastancih i predavanja boljega i zanimljivijega sadržaja, koja se budu tečajem godine u družtvenih sastancih držala. P.n. liečnička družtva i sva ona uredničtva novina, koja su dosada nam na "Glasnik" svoje tiskopise poslala, umoljavamo, da bi nam i ove i nadalje za družtvenu knjižnicu poslali. *Upravljajući odbor.*«[35]

Pogovor umjesto zaključka

Prvi broj najstarijega medicinskog časopisa, glasila hrvatskih liječničkih društava u Hrvatskoj, *Glasnik družtva slavonskih liečnika* nosi nadnevak 1. siječnja 1877. godine a izlazio je do 1. prosinca 1878. godine. Danas u *Glasniku DSL* prepoznajemo ne samo jedinstveni izvor za proučavanje povijesti hrvatskih medicinskih časopisa i povijesti *Družtva slavonskih liečnika u Osieku,* već jednako vrijedan i dragocjen izvor za istraživanje rada, težnja i problema liječnika krajem sedamdesetih godina 19. stoljeća suočenih s tadašnjim stanjem zdravstva i zdravstvenih prilika u Slavoniji. Svaki broj sam je po sebi vrednota i bibliografska rijetkost, svi brojevi zajedno čine jedinstveni spomenik hrvatske medicinske baštine. Jednako značenje ima i njegov sljednik »Godišnjak«. Prvo *»Godišnje izviešće za godinu 1878/79 Družtva slavonskih liečnika u Osieku«* sastavili su liječnici Albert Flesch i Milan Ziffer. Bilo je



Slika 7. *Medicinski vjesnik – Glasnik kontinuiteta*
Figure 7. *Medicinski vjesnik – Herald of the continuity*



Slika 8. *Društvo kontinuiteta – HLZ – Podružnica Osijek*
Figure 8. *Association of Continuity – HLZ – Osijek Branch*



Slika 9. *Zgrada Medicinskog fakulteta u Osijeku 1998. godine*
Figure 9. *Building of the School of Medicine in Osijek in 1998*

to dvojezično izdanje na hrvatskom i njemačkom jeziku a tiskano je u Osijeku 1880. godine. *Godišnja izvješća DSL u Osieku* za godinu 1879–1880, 1880–1881. i 1881–1882. koje je tiskano g. 1883. uređivao je u ime odbora dr. A. Flesch. *Izvješća* su izdavana nakladom družtva slavonskih liečnika a uz izvješća o djelovanju društva, mjesečnim sastancima i godišnjim skupštinama, sadržavala su predavanja, znanstvene rasprave i popis članova.

Osamdeset i šest godina kasnije, 1969. godine, Opća bolnica Osijek objavljuje glasilo za liječnike bolnice, stručni medicinski časopis *Medicinski vjesnik,* koji do g. 1981. uređuje prof. dr. Branko Milošević. Od g. 1982. Znanstvena jedinica za kliničko-medicinska istraživanja opće bolnice Osijek izdaje tromjesečno znanstveno-stručni časopis *Medicinski vjesnik* urednik kojeg je prof. dr. Antun Tucak. Od 1999. godine ovaj časopis izdaju Klinička bolnica Osijek, Medicinski fakultet Sveučilišta J. J. Strosmayera u Osijeku, Hrvatski liječnički zbor – Podružnica u Osijeku i zdravstvene ustanove istočne Hrvatske.

Prigodom 125. obljetnice osnivanja *Družtva slavonskih liečnika u Osieku* objavljen je pretisak *Glasnika Družtva slavonskih liečnika* koji predstavlja dragocjeni spomenik i temelj za današnji *Medicinski vjesnik,* jer pisanom riječju nastavlja predstavljanje medicinske znanosti i struke, te uspjeha i problema vezanih uz znanstveno-stručna dostignuća i primjenu prošlosti u sadašnjosti Osijeka, istočne Hrvatske i okolnih zemalja.

Napomena: Rad je realiziran uz financijsku potporu Ministarstva znanosti i tehnologije Republike Hrvatske kao dio projekta »Proučavanje hrvatske medicinske baštine«. Prethodno priopćenje rezultata istraživanja prezentirano je na skupu »Medicinska leksikografija i periodika u Hrvatskoj«, Zagreb, 2. lipnja 2001. u organizaciji Akademije medicinskih znanosti Hrvatske.

LITERATURA

1. *Čikeš N.* U povodu 125. obljetnice Liječničkog vjesnika, Liječ vjesn 2002; 124:1–2.
2. *Belicza B.* Prošlost i sadašnjost »Liječničkog vjesnika« u svjetlu činjenica i dojmova. Liječ vjesn 1977;99:67–73.
3. *Belicza B.* Liječnička udruženja i razvoj medicinske periodike s posebnim osvrtom na »Liječnički vjesnik«, glasilo Zbora liječnika Hrvatske. Saopćenja-Pliva 1978;21:133–55.
4. *Dugački V.* Družtvo slavonskih liečnika u Osijeku i njegov časopis. Liječ vjesn 1977;99:511–6.
5. *Dugački V.* Družtvo slavonskih liječnika u Osijeku i njegov časopis. U: Miškov D, (ur.). Zbornik radova, Simpozijum iz istorije zdravstvene kul-

ture Vojvođansko-slavonskog podunavlja. Bačka Palanka-Bač-Ilok 27. i 28. maja 1977. Naučno društvo za istoriju zdravstvene kulture Vojvodine, Novi Sad i Zbor liječnika Osijek; Novi Sad 1977, str. 373–88.
6. *Burić M.* Stota obljetnica »Glasnika Družtva slavonskih liečnika« tiskanog od 1. siječnja 1877. godine u Osijeku. U: Miškov D, (ur.). Zbornik radova, Simpozijum iz istorije zdravstvene kulture Vojvođansko-slavonskog Podunavlja. Bačka Palanka-Bač-Ilok 27. i 28. maja 1977. Naučno društvo za istoriju zdravstvene kulture Vojvodine Novi Sad i Zbor liječnika Osijek; Novi Sad 1977, str. 415–32.
7. *Burić M.* »Glasnik družtva slavonskih liečnika« – prvi strukovni časopis u Hrvatskoj. Med vjesn 1983;15:85–91.
8. *Belicza B.* Osnutak i djelatnost Zagrebačkog liječničkog društva od 1845. do 1851. godine. Saopćenja-Pliva, 1986;32:165–75.
9. Zapisnik dělah pérve obćenite skupštine lěčnikah krunovine Hèrvatske i Slavonie. Protocoll der ersten allgemeinen Versammlung der Aerzte im Kronlande Kroatien und Slavonien. Zagreb; 1850.
10. *Rakovac A, Schönstein L, Vancaš A.* Osnova za uredjenje zdravničkoga upraviteljstva u krunovini Hèrvatskoj i Slavoniji. Entwurf zur Organisierung der Sanitätsverwaltung in dem Kronlande Kroatien und Slavonien. Zagreb, Tiskara Lj. Gaja, 1850.
11. *Belicza B.* Virovitica i virovitička županija u zdravstvenim izvještajima 18. i 19. stoljeća. U: Mohorovičić A. (ur) Virovitički zbornik 1234–1894. Virovitica; Jugoslavenska akademija znanosti i umjetnosti, Skupština općine Virovitica: 1986, str. 211–26.
12. *Lobmayer A.* Izviešće o dosadanjem radu privr. odbora »družtva slavonskih liečnika« u Osieku. Čitano u glavnoj godišnjoj skupštini dne 15. studena 1874. Državni arhiv Osijek, Fond »Družtvo slavonskih liečnika« DAO – 219, str. 1–3.
13. Naši dopisi. Dr. L. U Osieku. 8. ožujka 1874, god. 4. br. 59. i 13 ožujak 1874, str. 2.
14. *Belicza B.* 125-ta obljetnica konstituirajuće skupštine »Družtva slavonskih liečnika u Osieku« održane 15. prosinca 1874. godine. Med vjesn 1999;31: 11–5.
15. *Thaller L.* Povijest medicine u Hrvatskoj i Slavoniji od godine 1770. do 1850. Karlovac, 1927.
16. *Firinger K, Utvić V.* Povijest bolničkih ustanova u Osijeku od 1739–1930, Osijek, 1970.
17. *Firinger K.* Zdravstvene prilike Osijeka i Slavonije poslije oslobođenja od Turaka 1687. godine. Zbornik radova Simpozij iz istorije zdravstvene kulture Vojvođansko-slavonskog Podunavlja – Naučno društvo za istoriju zdravstvene kulture Vojvodine Novi Sad i Zbor liječnika Osijeka, Bačka Palanka-Bač-Ilok 27. i 28. maja 1877, Novi Sad 1977, str. 35–40.
18. *Sršan S.* Izvori za povijest zdravstva Osijeka i Hrvatske 1874–1923. Osijek; 1997.
19. *Vuković P.* Razvoj zdravstvene službe u brodskom kotaru od 1871. do 1918. U: Jelić I. (ur), Razvoj zdravstva na području općine Slavonski Brod, Slavonski Brod 1975, str. 47–69.
20. *Balen I.* Povijest zdravstva u Slavonskom Brodu. U: Balen I. (ur.), 100 godina Opće bolnice u Slavonskom Brodu, Slavonski Brod 1998, str. 1–39.
21. *Vuković T.* Razvoj medicine u Požeškoj kotlini. U: Strbašić M., Mažuran I. (ur.), Požega 1227–1977, Slavonska Požega, 1977, str. 505–12.
22. *Švarc V.* Prilog povijesti zdravstva u Pakracu. U: Švarc V. (ur.), Zbornik radova Medicinskog centra Pakrac. Pakrac 1970, str. 9–17.
23. *Belicza B, Szabo A.* Public Health Reforms and Development of Health Service in the Đakovo Sub-district and Administrative County in the Period 1850–1899. Cro Med J 2000;41:81–95.
24. *Rakovac L.* Godišnjak Sbora Liečnika kraljevina Hrvatske i Slavonije za prvu godinu njegovog obstanka od 1. listopada 1874. do 31. srpnja 1875. Zagreb 1876, str. 15–16.
25. Ibidem, str. 22.
26. Ibidem, str. 28–30.
27. Fond »Družtvo slavonskih liečnika« DAO – 219. Državni arhiv Slavonije u Osijeku.
28. Naši dopisi. Dr. L. Izvješće o X. mjesečnom sastanku i glavnoj skupštini »družtva slavonskih liečnika« dne 15. listopada 1876. Obzor 1876, god. 6, br. 259, 11. studenoga 1876. god. str. 517; Obzor 1876, god. 6., br. 260. str. 519.
29. Trojedna kraljevina. O izdavanju liečničkog glasnika. Narodne novine, god. 12, broj 250, 31. listopada 1876. str. 3.
30. Munk, Praktična zadaća družtva slavonskih liečnika. Glasnik družtva slavonskih liečnika 1874;1:1–5,11–5.
31. Izviešće o 12. mjesečnom sastanku družtva slavonskih liečnika dne 15. prosinca 1876. Glasnik družtva slavonskih liečnika 1877;1:9–10.
32. *Belicza B, Buklijaš T.* Osnivanje i rad »Sbora liečnika kr. Hrvatske i Slavonije« u javnim glasilima u razdoblju od 1874–1875. Liječ vjesn 2002;124: 42–9.
33. Izviešće o 9. mjesečnom sastanku i 4. glavnoj godišnjoj skupštini družtva slavonskih liečnika u Osieku, dne 15. rujna 1877. Glasnik družtva slavonskih liečnika 1877;1:89.
34. Izviešće o 10. mjesečnom sastanku i 4. glavnoj godišnjoj skupštini družtva slavonskih liečnika u Osieku, dne 15. listopada 1878. Glasnik družtva slavonskih liečnika 1878;2:83–8.
35. Upravljajući odbor, P. N. Članovom družtva slavonskih liečnika i predbrojnikom »Glasnika«, Glasnik družtva slavonskih liečnika 1878;2:89.

In memoriam
Obituaries

Prof. dr. Albert Starzyk
(1911. – 2002.)



Prof. dr. Albert Starzyk rodio se 28. travnja 1911. godine. 1942. godine završio je studij medicine na Medicinskom fakultetu u Zagrebu. Odmah nakon završenog studija, tijekom 2. svjetskog rata, zaposlio se u tadašnjoj Zakladnoj bolnici na Rebru, gdje se počinje baviti ortopedijom i traumatologijom. Poslije rata sudjelovao je u ekipi Medicinskog fakulteta u istočnoj Bosni, koja je rješavala brojne zdravstvene probleme koje zbog nedostatka liječnika tada nitko nije rješavao. Godine 1949. dodijeljen mu je naslov specijaliste iz ortopedije, tada se naime, još nisu polagali specijalistički ispiti. 1955. je habilitirao, 1959. izabran je za sveučilišnog docenta, a 1961. za izvanrednog profesora. Godine 1964. izabran je za predstojnika Ortopedske klinike i pročelnika Katedre za ortopediju i na tom mjestu zamijenio je prof. Ferdu Grospića koji je iste godine umirovljen.

Prof. Starzyk utemeljitelj je suvremenog kirurškog pristupa u ortopediji, pa je njegovim dolaskom na čelo Ortopedske klinike kirurški repertoar značajno proširen brojnim novim zahvatima. Kao izrazito talentiran i vješt operator, prof. Starzyk uveo je čitav niz kirurških zahvata koji se do tada nisu izvodili u Hrvatskoj, već samo u najpoznatijim ortopedskim ustanovama u svijetu.

Tako je uveo operacijske zahvate na zdjelici – osteotomije zdjelice kod displastičnog kuka, i u tom pogledu bio je među prvima u svijetu. Zatim operacijske zahvate na kralježnici, kuku, ramenu i stopalu. Bio je i inovator s velikim smislom i osjećajem za tehniku i mehaniku, tako da je konstruirao niz instrumenata i implantata. Najpoznatija je njegova konstrukcija intramedularnog čavla, zatim vijka s oprugom za osteosintezu proksimalnog dijela femura i za artrodeze kuka i čitav niz različitih instrumenata koje je koristio u svakodnevnom radu.

Osim interesa za medicinu općenito, a ortopediju posebno, prof. Starzyk je imao vrlo širok dijapazon različitih drugih interesa. Posjedovao je temeljito muzičko obrazovanje, a također i veliko zanimanje za fotografiju, lovstvo i balistiku, što sve predstavlja okvir za portee čovjeka široke kulture i bogatih interesa. To nisu bili površni interesi ili tek praćenja određenih područja, prof. Starzyk je i u tim područjima, jednako kao i u ortopediji postizao zapažene i značajne rezultate. Treba spomenuti na primjer umjetničku fotografiju, gdje prof. Starzyk uz Tošu Dabca i Đuru Griesbacha, predstavlja utemeljitelja i stožernu osobu umjetničke fotografije u Hrvata.

Posebno područje zanimanja u kom je bio aktivan najduže, gotovo do kraja života, bilo je lovstvo. I to u najširem i najboljem smislu te riječi. Bio je veliki lovac a još veći prijatelj prirode. I unutar tog interesa imao je još jedno područje u kom je bio izvrstan – balistika, za koju je vrijedio kao posebni stručnjak i ekspert.

Zanimanje za ortopediju nije ga napuštalo niti mnogo godina nakon umirovljenja 1972. godine. Sjećamo se jako dobro, kako je još prije nekoliko godina, kada je posjetio Kliniku prilikom našeg svakogodišnjeg Stručnog simpozija u spomen na osnivača Klinike, prof. Špišića, s velikim interesom slušao i pratio izlaganja o novim metodama u ortopediji. Još je s više interesa promatrao operacijske zahvate koje smo mu demonstrirali u operacijskoj sali, a koji u njegovo vrijeme nisu bili mogući. Mogao se osjetiti žal da u svemu tome ne može više aktivno sudjelovati.

Opraštajući se od prof. Starzyka, opraštamo se od jednog od rijetkih liječnika »starog kova«, koji su obilježili vrijeme i prostor u kome su djelovali. I to ne samo kao vrsni liječnici u ovom slučaju i kirurzi i ortopedi, već i kao humanisti i osobe široke kulture i znanja. Teško je danas zamisliti okolnosti i mogućnosti koje su u vrijeme prof. Starzyka bile na raspolaganju ortopedima i traumatolozima u svakodnevnom radu, posebno je to teško mlađim kolegama. Te se okolnosti ne mogu niti usporediti sa svim suvremenim mogućnostima koje danas stoje nama na raspolaganju u dijagnostičkom i terapeutskom pogledu. I trebalo je biti izvrstan tada i u takvim okolnostima, a prof. Starzyk je i bio takav. O tome je svjedočio ogroman broj bolesnika koje je prof. Starzyk uspješno liječio.

Na kraju treba reći da nas je napustio čovjek kojega je resio prijateljski odnos prema kolegama i koji je na mudar način zastupao visoke etičke principe medicinske znanosti i ortopedske struke. Slušao je kolege, shvaćao njihove probleme i uvijek je nalazio neku plemenitu riječ.

Opraštamo se od liječnika i čovjeka koji je svojim djelom i osobom obilježio vrijeme u kojem je živio i koji je ostavio neizbrisivi trag u povijesti hrvatske ortopedije.

Neka je vječna hvala i slava prof. dr. Albertu Starzyku.

Prof. dr. Krešimir Koržinek

Dr. Igor Žic
(19. 5. 1949. – 25. 10. 2002.)



U jutarnjim satima 25. 10. 2002. zauvijek je stalo veliko i plemenito srce našeg kolege i prijatelja, vrsna liječnika, domoljuba i humanista – dr. Igora Žica. Napustio nas je kolega i suradnik čija će nam susretljivost i nenametljiva brižnost mnogo nedostajati. Dominirao je svojom jednostavnošću, razumijevanjem za bolesnika i za svoje najbliže. Okrutna smrt uzela ga je iznenada i prerano i tako dokazala neminovnost prolaznosti naših života.

Za dr. Igora Žica se može reći da je bio ličnost čvrstog karaktera, čovjek široke duše, izvrstan stručnjak s razumijevanjem za svačiju bol. Mnogima je pomogao da život s boli zamijene s normalnim životom. Imao je Igor plemenito ljudsko srce u službi svakomu, posebice »malom« i bolesnom čovjeku.

Dr. Igor Žic je rođen 19. 5. 1949. godine u Splitu. Potječe iz poznate krčke obitelji. Otac, građevinski stručnjak, po prirodi svog poziva dobar dio života proveo je radeći lučka pristaništa u više zemalja po svijetu. Na tom putu pratila ga je cijela obitelj, pa je tako i mali Igor dio osnovnog školovanja završio u zemljama Azije i Afrike. Majka mu je izdanak poznate plemićke obitelji Ćipiko iz Trogira. Gimnaziju završava u Splitu, a Medicinski fakultet u Zagrebu 1975. godine. Želio je specijalizaciju iz kirurgije koju je dobio i započeo u Ptuju, odakle dolazi u našu kliniku 1. 1. 1982. godine. Godinu dana poslije uspješno polaže specijalistički ispit i nastavlja raditi u Splitu, na odjelu abdominalne kirurgije. Prati napredak u struci i stalno se usavršava sudjelujući na brojnim kirurškim kongresima, simpozijima i tečajevima. Kirurgiji predaje sve svoje fizičke i intelektualne sposobnosti. Bio je manualno izrazito spretan, ali, nažalost, taj bogomdani dar nije do kraja iskoristio. Imao je dobre kirurške rezultate i na njih je bio ponosan. U zemlji i inozemstvu objavio je više od 20-ak stručnih i znanstvenih radova. Njegov odnos prema bolesnicima, osoblju i kolegama bio je uzoran i korektan.

Kao čovjek s mora volio je sportove na vodi pa se u mladosti aktivno bavio veslanjem.

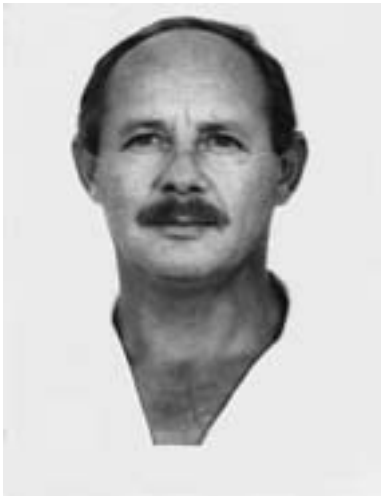
Aktivni je sudionik Domovinskog rata u kojemu sudjeluje kao voditelj mobilne kirurške ekipe u više ratnih bolnica. Zato je kao dragovoljac odlikovan Spomenicom Domovinskog rata. Duže vremena je boravio s ekipom na Dinari, gdje je i ranjen. Kao ranjenik u svoju matičnu kliniku prevezen je helikopterom koji je u letu pogođen u jedan od rezervoara goriva. Poslije tog događaja, Igor se promjenio i više nije ulazio u operacijsku dvoranu. Posvetio se ambulantnoj kirurgiji. Bio je član HLZ-a, Hrvatskog kirurškog društva, Hrvatske liječničke komore i Sindikata hrvatskih liječnika.

Danas Igor nije više među nama. S bolom osjećamo izostanak njegove fizičke pristunosti, ali okružuje nas plemenitost njegova bića, sjećanje na dobrotu čovjeka kojemu nikada i ništa nije bilo teško učiniti za struku, obitelj i prijatelja, na vrijednosti koje je svojim predanim radom darovao medicini.

Neka je vječno hvala i slava vrsnu stručnjaku, velikom humanistu i iskrenu domoljubu dr. Igoru Žicu.

Prof. dr. sc. Ante Petričević

Prim. dr. Milivoj Balija
(13. 2. 1948. – 27. 8. 2003.)



Dana 27. kolovoza iznenada je umro naš kolega kirurg primarijus dr. Milivoj Balija. Rođen je 13. veljače 1948. godine u Zagrebu.

Na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu diplomirao je 24. rujna 1973. godine. Obvezni liječnički staž obavio je u Medicinskom centru Glina. Nakon odsluženja vojnog roka od rujna 1975. godine dobiva stalni radni odnos liječnika na terenu u Stanici za hitnu pomoć u Zagrebu, gdje radi do lipnja 1982. godine. Od 1979. godine uz dozvolu Republičkog komiteta za zdravstvenu zaštitu otpočinje volonterski specijalizantski staž u Kirurškoj klinici KBC Rebro. Od srpnja 1982. godine specijalizaciju opće kirurgije nastavlja u Kirurškoj Klinici bolnice »Dr. M. Stojanović« gdje je primljen u radni odnos na određeno vrijeme.

Specijalistički ispit iz opće kirurgije položio je 10. veljače 1984. godine.

Od 20. 3. 1984. godine u stalnom je radnom odnosu na kirurškom odjelu Medicinskog centra, a sada Opće bolnice Zabok. Od početka rada znanje i umijeće naučeno tijekom školovanja ubrzano i nesebično ugrađuje u organizacijski i stručni razvoj jedne od najmlađih službi u Medicinskom centru boreći se s nizom poteškoća svojstvenih razvoju jedne od najzahtjevnijih struka. Kao mladi specijalist od samog početka dao je novi polet u broju i vrsti operativnih zahvata. Dobro poznavajući mentalitet ljudi koji gravitiraju bolnici u kojoj radi, ljudskim pristupom i razumijevanjem njihovih tegoba te nadasve svojim stručnim rezultatima, ubrzo dobiva povjerenje bolesnika i suradnika. U svom osobnom usavršavanju težište je položio na digestivnu kirugiju. Godine 1985. na osobnu inicijativu odlazi na edukaciju iz endoskopske gastroenterološke dijagnostike u tadašnju bolnicu »Dr. J. Kajfeš« gdje se upoznaje s endoskopskim dijagnostičkim postupcima. Naučena znanja koristi za promociju i osnivanje ambulante endoskopske dijagnostike.

Godine 1986. imenovan je voditeljem polikliničko-konzilijarne službe. Deset godina kasnije s velikim entuzijazmom počinje promovirati laparoskopsku kirurgiju koju je do zadnjeg dana radio s velikim oduševljenjem.

Usprkos svim poteškoćama kolega Balija nije zaboravio ni drugi važni segment, znanstveni i stručni rad te publikaciju istih. Prvi je autor 2 znanstvena i 3 stručna rada. Koautor je u 2 znanstvena i 8 stručnih radova. Objavljeni radovi do sada su sedam puta citirani u različitim stručnim časopisima u zemlji i inozemstvu. Rad »Laparoskopska vizualizacija anatomije cistične arterije« u kojem je prvi autor, objavljen je 1999. godine u uglednom američkom časopisu World Journal of Surgery, a godinu dana kasnije i u uglednom njemačkom kirurškom časopisu Der Kirurg. Zbog osobite vrijednosti rad je odlukom Akademije medicinskih znanosti Hrvatske proglašen najboljim znanstvenim radom iz područja medicine objavljenim 1999. godine od autora iz Republike Hrvatske. Dr. Baliji kao autoru rada dodijeljena je Znanstvena nagrada »Ante Šercer«. Dijelom kao autor, dijelom kao koautor sudjelovao je u pripremi 30 kongresnih radova koji su objavljeni u zbornicima ili knjigama sažetaka.

Uz svakodnevni rad specijalista kirurga puno pažnje posvetio je stručnom usavršavanju ostalih zdravstvenih djelatnika. Kao vanjski suradnik predaje kirurgiju na srednjoj medicinskoj školi u Bedekovčini, a na odjelu kirurgije, koji služi kao nastavna baza za navedenu školu, aktivno provodi edukaciju učenika po nastavnom planu i programu. Provodi osposobljavanje liječnika stažista pri obavljanju obveznog pripravničkog staža. S obzirom da je odlukom Ministarstva zdravstva Kirurškom odjelu Opće bolnice u Zaboku omogućeno provođenje dijela specijalizacije specijalizantima opće kirurgije u trajanju od 2 godine, dr. Balija je velik dio radnog vremena posvetio praktičnom i teoretskom osposobljavanju budućih specijalista.

Od 15. 9. 1991. pa do 23. 3. 1993. kao liječnik dragovoljac domovinskog rata, član je Kriznog stožera Ministarstva zdravstva RH. Kao voditelj mobilne kirurške ekipe predvodi posljednji »konvoj za Vukovar«. Nakon pada Vukovara aktivno sudjeluje u organizaciji i radu ratne bolnice Đakovo. Za zasluge u domovinskom ratu dobio je 1993. godine Zahvalnicu za doprinos u domovinskom ratu HLZ, a odlukom Predsjednika republike odlikovan je 1995. Spomenicom domovinskog rata. Godine 1999. dobio je odlikovanje reda Danice hrvatske s likom Katarine Zrinske. Od osnutka 1998. godine je tajnik, a potom predsjednik »Udruge hrvatskih liječnika dragovoljaca domovinskog rata 1991.« – podružnice Krapinsko Zagorske županije.

Po osnivanju Hrvatskoga liječničkog sindikata 1991. godine izabran je za predsjednika podružnice »Hrvatsko Zagorje«. Tijekom sindikalnog rada bori se za poboljšanje statusa i očuvanje digniteta liječnika u društvu.

Član je Hrvatske liječničke komore, Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskoga kiruškog društva, Hrvatskog društva za digestivnu kirurgiju te Hrvatskog udruženja sudskih vještaka. Odlukom komisije Ministarstva zdravstva RH od 11. prosinca 2001. godine priznat mu je naziv »primarijus«. Od veljače 2002. godine voditelj je odsjeka za digestivnu kirurgiju.

Oženjen, otac dvoje punoljetne djece.

Nakon 24 satnog dežurstva u ponedjeljak 25. kolovoza drugi dan ostaje raditi i nastavlja s operacijom koja se odužuje do 14 sati. Odlazi kući. Oko 23 sata počinju simptomi smrtonosne bolesti. Umire 27. kolovoza u 11 sati na odjelu intenzivne terapije bolnice »Sveti Duh«.

Prim. dr. Marijan Huis

AKADEMIJA MEDICINSKIH ZNANOSTI HRVATSKE

raspisuje

NATJEČAJ
ZA DODJELU NAGRADA

- Autoru iz Hrvatske za najbolji znanstveni rad objavljen u 2002. godini – *nagrada »Ante Šercer«*
- Autoru iz Hrvatske mlađem od 35 godina za najbolji znanstveni rad objavljen u 2002. godini – *nagrada »Borislav Nakić«*

Kandidate mogu predlagati:

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

Prijedlozi se upućuju: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske – Odbor za nagrade, a trebaju sadržavati:

- životopis kandidata
- rad koji se predlaže za nagradu
- prijedlozi pod rednim brojem 1.–4. moraju sadržavati temeljito obrazloženje i prijedlog za jednu od navedenih nagrada
- pod rednim brojem 5. prilaže se životopis i rad

Natječajni rok traje 30 dana od objave u dnevnom tisku.

O rezultatu natječaja kandidati će biti obaviješteni u roku od 90 dana nakon isteka natječajnog roka.
Sve obavijesti možete dobiti u Tajništvu Akademije medicinskih znanosti Hrvatske; Šubićeva 29; 10000 Zagreb; tel./faks 01/46 40 586, 01/45 93 050; E-mail: amzh@zg.hinet.hr.

ODBOR ZA NAGRADE AMZH

❦ ❦ ❦

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

raspisuje

NATJEČAJ
za odličja i priznanja Hrvatskoga liječničkog zbora u 2003. godini

Na temelju Pravilnika o odličjima i priznanjima Hrvatskoga liječničkog zbora, usvojenog 23. travnja 2002. godine, prijedlozi podružnica i stručnih društava Hrvatskoga liječničkog zbora za odličja i priznanja Zbora, dostavljaju se Glavnom odboru HLZ-a, Povjerenstvu za odličja i priznanja, najkasnije do 31. listopada 2003. godine, s ispunjenim upitnikom za predlaganje odličja. Kasnije pristigli i nepotpuni prijedlozi neće se uzeti u razmatranje.

Odličja i priznanja bit će usvojena i objavljena na 112. redovitoj godišnoj Skupštini Hrvatskoga liječničkog zbora 26. veljače 2004.

Upitnici za predlaganje odličja mogu se podići u Tajništvu HLZ-a u Zagrebu.